

Fig. 6 ピロリ菌の感染率と低胃酸 (文献6より許可を得て転載)

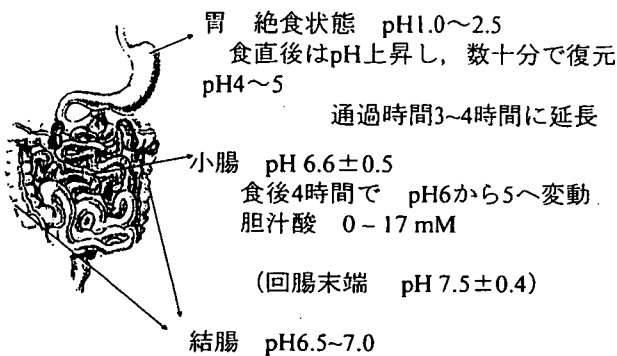


Fig. 7 消化管内の変動要因

Table 4 製剤の挙動の差を識別できる溶出試験

<p>即放性製剤</p> <ul style="list-style-type: none"> 機械的刺激が弱い (パドル法) 攪拌強度が弱い (50 rpm) 生理学的範囲 (pH 1-7) の複数の pH 界面活性剤濃度が低い <p>徐放性製剤</p> <ul style="list-style-type: none"> 機械的刺激が弱い or 強い (パドル法と崩壊試験装置) 攪拌強度が弱い or 強い (50 and 200 rpm) 生理学的範囲 (pH 1-7) の複数の pH 界面活性剤濃度が低い or 高い イオン強度が低い or 高い
--

の機械的な刺激が弱いほうが良く、攪拌強度が弱い50回転の回転数を採用しています。pHは、前述したように生理学的範囲のpH.1から7の範囲で変わりますので複数のpHで測ることが望ましいとしています。界面活性剤は、難溶性薬物には使用せざる

を得ない場合もあるわけですが、その場合はあまり高い濃度にしないう方針となっています。

徐放性製剤の場合の溶出試験条件は、機械的刺激及び攪拌強度は強いほうが良い場合もあれば、弱い場合が良い場合もあります。また、pHは即放性と同様に生理学的範囲の複数のpHでの測定が必要です。界面活性剤濃度及びイオン強度についても低い場合が良いこともあれば、高いほうが良い場合もあります。

2.8 品質再評価に関わる溶出試験条件設定法 (Table 5)

先発医薬品の標準製剤と後発医薬品の溶出挙動を比較する場合、通常試験液量は900 mL、回転数は50 rpm、試験液はpH 1.2, 4.0, 6.8, 及び水の4液性で試験を行います。

pH 1.2は日局14まで「崩壊試験液第1液」と呼ばれていましたが、日局15からは溶出試験に用い

Table 5 品質再評価に関わる溶出試験条件設定法

先発医薬品の標準製剤と後発医薬品の溶出挙動を比較

【パドル法】

試験液量：900 mL

回転数：50 rpm (必要に応じて回転数は上げる)

4液性の試験液

pH 1.2：溶出試験第1液

pH 4.0：酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液 (0.05mol/L)

pH 6.8：溶出試験第2液

水

留意点

- 試験製剤：できるだけ新しい3ロットを使用
- 規定時間内に溶出率85%を達成し、かつ溶出率が85%となる時間が15分より長くなる試験液が1種以上あれば予試験終了。
- 該当するものがない場合は試験条件を変更する。
- 溶出率85%となる時間が基本的な試験液で全て15分以内であれば予試験終了。

試験条件変更の優先順位

- 試験液の pH
- 回転数：75回転, 100回転
- 界面活性剤の添加 (ポリソルベートが第一選択肢、それが使用できない場合はSDSとし、濃度はなるべく低くする)

る場合は「溶出試験第1液」に、pH 6.8は日局14までは「薄めたpH 6.8のリン酸塩緩衝液」という名称でしたが、「溶出試験第2液」に変わりました。

2.8.1 留意点

品質再評価に関わる溶出試験条件の設定法の留意点は、Table 5に示すように試験製剤はできるだけ新しい3ロットを使用します。そして規定時間内に溶出率85%を達成し、かつ溶出率が85%となる時間が15分より長くなる試験液が1種類以上あれば予試験を終了し、該当するものがない場合は試験条件を変更します。そして、溶出率85%となる時間が基本的な試験液ですべて15分以下であれば、予試験を終了します。

2.8.2 試験条件変更の優先順位

標準的な試験法で実施できない場合、試験条件を変更しますが、その場合の優先順位は、最初に試験液のpHを変更します。その際アルカリ性に設定することも不可能ではなく、pH 8を採用している例もあります。

2番目は回転数の変更です。マウント形成をしてしまう場合は75回転や100回転でも採用されます。

3番目は界面活性剤の添加です。品質再評価では、ポリソルベートが第一選択肢で、それが使用できない場合は、SDSを使用することは可能ですが、いずれの場合も濃度はなるべく低くする必要があります。

2.8.3 難溶性薬物の溶出試験条件設定 (Table 6)

難溶性薬物に関しては特に問題が多く、溶出試験の条件の設定として、最初はいくまで基準の4液性について37°Cで、溶出挙動を確認します。その後溶解度判定値を満足するpH、例えば7.2、7.5、8.0等のpHを採用します。また、ポリソルベート等の

Table 6 難溶性薬物の溶出試験条件設定

- 基準4液性で溶出挙動確認
 - 溶解度判定値を満足するpH液で溶出挙動確認
pH 7.2, 7.5, 8.0
溶解度測定 37°C 24時間振とう後濃度測定
 - ポリソルベート (又はSDS) 添加して溶解度が達成できる最も低い濃度で溶出挙動確認。
(規定時間内に85%以上となる最低濃度に設定)
- 問題：高濃度の界面活性剤を加えた溶出試験では、生物学的同等性が得られない危険性が高い。

界面活性剤は溶解度が達成できる最も低い濃度、つまり規定時間内に85%となる最低濃度で溶出挙動を確認して設定しますが、最近は難溶性薬物が非常に多いため、85%に達しない60%程度でも採用される傾向にあります。

ここで、高濃度の界面活性剤を加えた溶出試験では生物学的同等性が得られない可能性が高いため、日本薬局方にも後発医薬品の溶出試験の評価が終わったものを取り入れようとしていますので非常に慎重な対策が必要と思われます。

難溶性薬物の溶出挙動の改善例をFig. 8に示します。3%ポリソルベートを添加した時に、60分で75%溶出するとの規格が設定されている医薬品において、ポリソルベートの濃度を0から5%に変えますと、Fig. 8のように溶出挙動が変化しますので、このデータにより濃度を決定します。なお、Fig. 8の右に示すようにポリソルベート濃度が高い場合、pHに対して感受性がないといった傾向が強くなります。

2.9 溶出挙動の類似性の判断 (Table 7)

溶出挙動の類似性の判断は、前述したように後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインに従うこととなっています。

標準製剤が15~30分に平均85%以上溶出する場合の例をFig. 9に示します。通常の経口固形製剤、つまり即放錠の場合は標準製剤の平均溶出率が60%及び85%付近となる適当な2時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率の±15%の範囲にあること、又はf2関数の値が42以上と規定されています。なお、f2関数とは各時点における試験製剤及び標準製剤の平均溶出率から求められる同等性を示すための関数 (Table 8) で、溶出挙動に差がないほどf2関数が大きくなります。なお、nは平均溶出率を比較する時点の数で、溶出が遅くなればなるほどそのポイント数が増えることとなり、最大4点で比較することとなります。

Table 7 難溶性薬物の溶出試験条件設定

標準製剤 (先発製剤3ロット中中間の溶出性を示すもの) と試験製剤について
*4液性の試験液 (pH 1.2, pH 4.0, pH 6.8, 水)
↓
溶出挙動の類似性判断：後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン

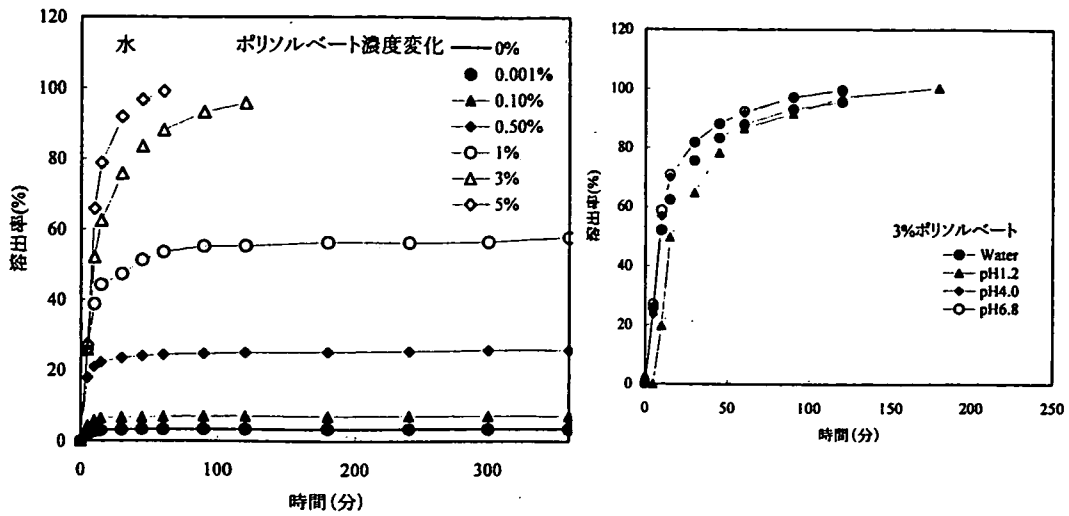


Fig. 8 難溶性薬物の溶出挙動改善例
規格：3%ポリソルベート 60分 75%

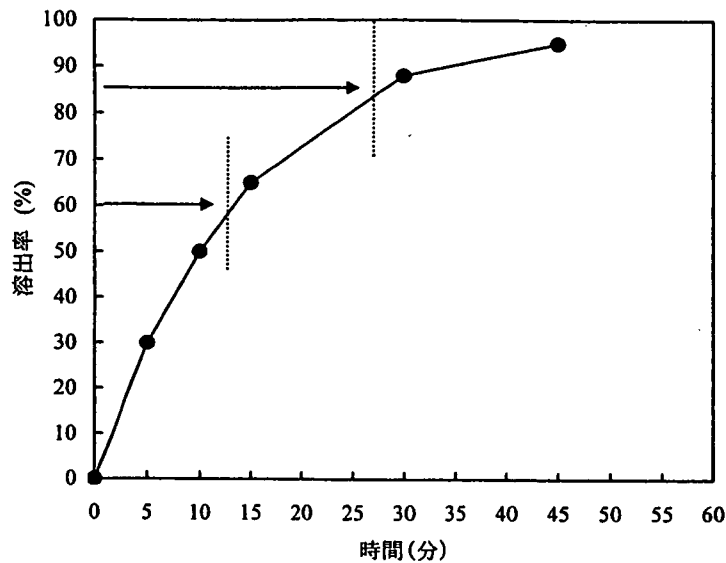


Fig. 9 溶出挙動の類似性の判断

2.10 オレンジブック

オレンジブックは、FDA（食品医薬品局）がジェネリック医薬品の生物学的同等性の判定を行い、同等性の認められたもののリストを公表している Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations/Orange Book（表紙がオレンジ色のため、通称 Orange Book）に由来します。FDA と日本の違いは、FDA では生物学的同等性試

験はヒト試験に基づいて行っていることです。

2.11 医療用医薬品品質情報集(オレンジブック) (Table 9)

FDA のオレンジブックと表紙の色が同じなため、日本の医療用医薬品品質情報集を通称オレンジブックと呼んでいます。日本のオレンジブックの構成は、最初に品質再評価が終了したものの販売名リストがあいいうえお順に並べて示され、次に品質再評価中の

Table 8 f_2 関数
$$f_2 = 50 \log \left[\frac{100}{\sqrt{1 + \frac{\sum_{i=1}^n (T_i - R_i)^2}{n}}} \right]$$

Ti, Ri: 各時点における試験製剤及び標準製剤の平均溶出率
n: 平均溶出率を比較する時点の数

- 標準製剤が 15~30 分に平均 85 %以上溶出する場合
15分, 30分, 45分で比較する。
- 標準製剤が 30分以降, 規定された試験時間以内に平均溶出率 85 %以上となる場合
約 85 %時点を Ta とするとき, Ta/4, 2Ta/4, 3Ta/4, Ta
- 平均溶出率 85 %以上に達しない場合
標準製剤の平均溶出率の約 85%となる適当な時点を Ta とするとき, 同上

品目の進行状況リストが薬効群別にステップ1からステップ5まで示されています。ステップ1は再評価指定の答申を得た医薬品, ステップ2は予試験が行われたもの, ステップ3は再評価指定が行われたもの, ステップ4は公的溶出試験(案)通知が発出されたもの, ステップ5は公的溶出試験が設定されたものといった分類になります。

医療用医薬品品質情報集に掲載されているノルフ

Table 9 医療用医薬品品質情報集(オレンジブック)

品目リスト

品質評価が終了したもの(販売名リスト)

: あいうえお順

品質再評価進行状況リスト 薬効群別

ステップ1 指定の答申を得た医薬品

ステップ2 予試験が行われたもの

ステップ3 再評価指定が行われたもの

ステップ4 公的溶出試験(案)通知

ステップ5 公的溶出試験設定(最終)

ロキサシン 100 mg 錠の溶出曲線の測定例⁷⁾を Fig. 10 に示します。各 pH での溶出挙動が示されていますが、この溶出挙動のプロファイルは、前述した地方衛生研究所 10 機関及び国立医薬品食品衛生研究所のうちの担当機関が測定したデータが掲載されています。これらは同じ大日本精機の全自動溶出試験器で測定していますが、試験器の特性で、多少差が出る場合もあり得るため、測定例として示しています。

ノルフロキサシン錠の再評価は既に終了していますが、国立医薬品食品衛生研究所において測定した後追い調査の結果を Fig. 11 に示します。規格では pH 6.8 で、錠剤 1 から 13 までの錠剤はほぼ満足できる ±15% の点線の領域に収まっていますので、品質再評価が終了して、非常にまとまった結果が出て

溶出曲線測定例
ノルフロキサシン錠 100 mg

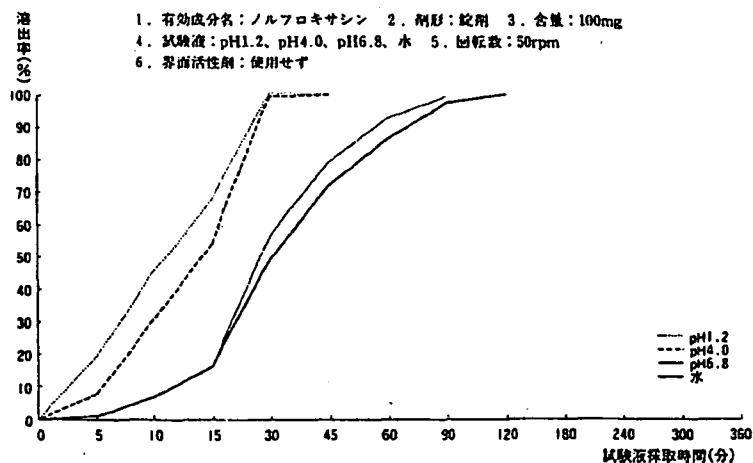


Fig. 10 溶出曲線測定例(ノルフロキサシン)⁷⁾

いると思います。一方、pH 4.0は規格では採用されていませんが、pH 4.0でも溶出の類似性が適合することが一変時に確認されているため、pH 4.0で試験を行ってみますと、いくつかの製剤でかなり溶出の遅いものが認められました (Fig. 11)。

Fig. 11に示すようにpH 4.0の溶出が早いため、品質再評価ではpH 6.8で溶出試験規格が設定されています。そのため、再評価後の市販製剤では、生

物学的非同等を示すほどではないと思われるものの、pH 4.0での溶出性に少し差が認められました。

2.12 溶出試験規格の設定

今までは後発医薬品対策として溶出試験のプロファイルを見ることが重視されていました。規格の設定について再度確認しますと、Fig. 12に示すように標準製剤の選び方は3製剤の70%に達する時間が中間の製剤を標準製剤としています。また、規格

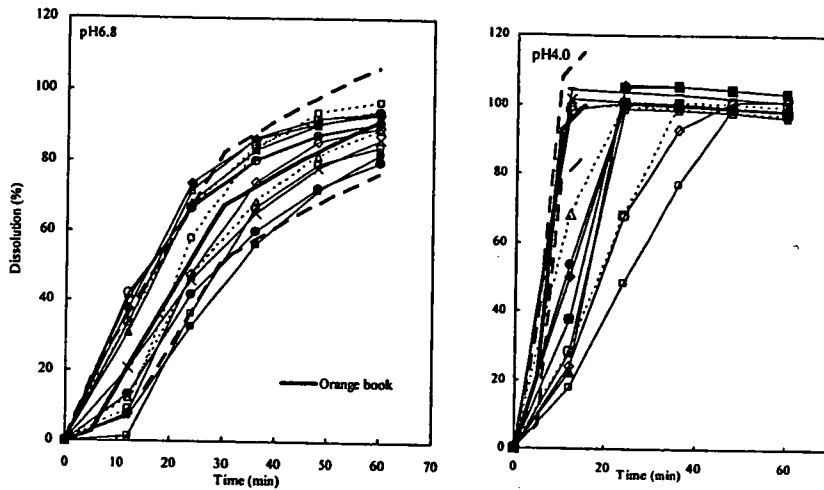


Fig. 11 ノルフロキサシン錠の再評価後の溶出試験結果

規格：200 mg 錠 60分 75%以上 2005年 国立医薬品食品衛生研究所
参考 USP 規格：pH4.0 酢酸緩衝液, 750 mL, 50 rpm, 30分で80%以上

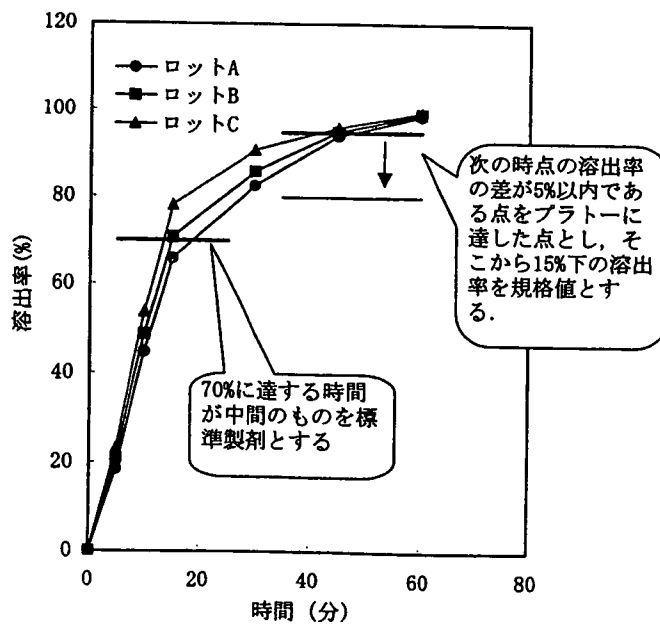


Fig. 12 溶出試験規格の設定

の設定については、次の時点の溶出率の差が5%以内である点をプラトーに達した点とし、そこから15%下を溶出規格とするの方策がとられています。

一変申請の際、4液性でプロファイルの同等性を確認していますが、監視指導で有効なのはこの規格値のみとなります。

2.13 経口固形製剤の一斉監視指導

経口固形製剤の一斉監視指導が10機関の地方衛生研究所と国立医薬品食品衛生研究所で実施されています (Table 10)。一斉監視指導では Fig. 11 に示したノルフロキサシン錠のように後発医薬品再評価後の調査をしています。平成12年度では200製剤、平成15年度は187製剤に関して指導が行われました。平成16, 17年度は実数が出ていませんが、平成18年度では15品目について試験実施中です。

溶出試験規格での不適数は年間に1件程度認められ、製剤の回収措置が行われています。

2.14 溶出試験の類似性

経口固形製剤の溶出試験規格で類似が保証できるかについては、一変申請時には4液性で調査を行っていますが、その後、製造時での品質試験を4液性で行うことは義務づけられていません。製造承認やGMPにおいては規格に適合することがミニマムリクワイアメントですので、適切な施設で適切に制御された条件で臨床試験ロットと同じ品質の医薬品を

Table 10 市販経口固形製剤の溶出試験実施結果

年度	試験製剤数	不適数*
平成12年度	200	1
平成13年度	261	1
平成14年度	297	1
平成15年度	187	1

*回収措置済み

平成18年度：15品目試験実施中

製造するといった観点では、一変申請後も4液性の溶出性で管理されることが望ましいと考えられます。したがって、4液性での溶出曲線の確認は、変更管理としてコンセンサスがあるものではありませんが、例えば、高識別性試験液での溶出曲線の確認を20ロット当たり1回行うといった管理を実施できれば、他のpHでの乖離をある程度防ぐことができると考えられます。

3. 第15改正日本薬局方の溶出試験法

第15改正日本薬局方 (日局15) の溶出試験法は国際調和案をもとに変更されましたので、主な変更点について説明します。

3.1 装置

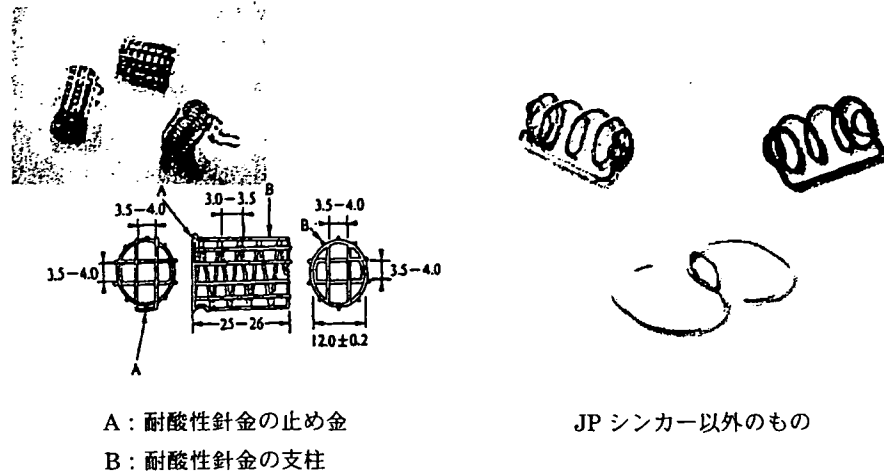
日局14と日局15の比較を Table 11 に示します。日局15ではバスケットの網目のサイズはUSPに合わせて広くなりましたが、従来の日本のものも含まれており使用することができます。

パドルとシャフトは諸外国のメーカーでは分割されるものもあるので2分割できるパドルシャフトが使えることとなりました。

シンカーについては大きな変化がありました。従来はJPシンカーのみでしたが、日局15では Fig. 13 に示すような不活性な針金を数回巻いた小さなものやバリデートされたシンカーを使用しても良いことが記載され、例としてJPシンカーが示されています。ただし、シンカーの形状が溶出性に影響を与えることが分かりましたので、シンカー使用が規定されている場合でシンカーについて何も断りの記載がない場合は従来からのシンカーを用い、その他のシンカーを使用する場合は、医薬品各条に形状を規定する必要があることを日局15第1追補に記載する予定となっています。

Table 11 装置

	日局14	日局15
バスケットの網	36号ふるい 目開き：0.425±0.017mm 線径：0.29±0.02mm	溶接により貼り合わされた網 目開き：0.36～0.44mm 線径：0.25～0.31mm (USPと同じ)
パドルとシャフトが2分割できるパドルシャフト	記載無し	使用可能になった
シンカー	JPシンカーのみ	不活性な針金を数回巻いた小さなもの又はバリデートされたシンカーを使用してもよい。JPシンカー例示



従来から局方で使用が認められていた
シンカー (JP仕様)

Fig. 13 シンカー

3.2 操作

「試験中、容器にはふたをし、適度な間隔で容器内の試験液の温度を確認する」との記載が入りました。これは文章のとおり読みますと、容器にふたをした後に、適切な間隔で容器内の試験液の温度を確認しなくてはならないこととなります。

溶出試験器で温度を測れるようになってきているもの、例えば溶液を採取するためのプローブをおろすときに、それに温度計がついている場合がありますが、そのような装置のない場合はふたをした状態で温度を測定しなければならないのかといった質問が溶出試験器のメーカーから多数ありました。しかし必ずしもそうではなく、ある時点で適度な間隔で容器内の変動がないことを確認したら、測定をする状態でふたをしてから測っていただく必要は必ずしもないと回答しています。USP 関連者も同じことを述べています。

3.3 判定

即放性製剤の判定では、医薬品各条でQ値が規定されている場合は判定法1に従い、その他の場合は判定法2に従うと記載され、その判定基準表 (Table 12) が示されています。すなわち、従来の医薬品は判定法2で行い、新しく申請するものについてはQ値を設定する必要があります。

Q値の判定基準に関しては、JPフォーラム等で話題となっていますように、最初の判定は個々の試

料からの溶出率がQ+5%以上と非常に厳しいのに対し、2番目、3番目のステップでは規格が非常に緩いといった問題があります。

Q値の設定法については、もともとはUSPに載っていたQ値を国際調和で採用しています。しかし、USPやFDAにも明確なQ値の設定法のガイドは未だなく、各医薬品メーカーがそれぞれの設定法を作成していますが、アメリカでもガイドラインを作ってほしいとの要望がかなり出ているようですので、今後は何か動きがあるかも知れません。

日本では検討がそれほど進んでいませんが、一例として、Dissolution Technologiesの報告の中のSetting Dissolution Specificationsの例⁹⁾を示します (Table 13)。「Q+5%」とは、判定の第1ステップですが、溶出試験の結果に正規性がある場合はパ

Table 12 即放性製剤の判定基準表

	個数	判定基準
S1	6	個々試料からの溶出率が Q+5% 以上.
S2	6	12 個(S1+S2)の試料の平均溶出率 $\geq Q$, Q-15%未満のものが無い.
S3	12	24 個(S1+S2+S3)の試料の平均溶出率 $\geq Q$, Q-15%未満のものが 2 個以下, Q-25%未満のものが無い.

Table 13 Report Setting Dissolution Specifications⁸⁾

<p>Parametric approach</p> $Q + 5\% = \bar{x} - k \cdot s$ <p>\bar{x} : mean release k : factor s : standard deviation of the released values</p> <p>Nonparametric approach</p> <p>Order the unit results from smallest to highest and select the mth smallest value (X_m) for one sided distribution-free tolerance limits.</p> $Q + 5\% = X_m$

ラメトリックなアプローチを行い、正規性が疑われる場合はノンパラメトリックなアプローチを行うもので、USPはこの方法を推奨しています。溶出試験の不適合品率やデータ数、信頼限界をもとに、 m は決まり、サンプル数の中に不適合品率が含まれる確率は二項分布に従うことをもとに設定されています。

Q値を設定するのに使用される元のデータは、例えば10分の1以上のスケールのロットの溶出試験をいくつか取り上げて規格を設定するといった通常の規格を設定する思想とは少し異なり、承認申請書の中に記載されている溶出試験数値をすべて使うこととなっています。開発段階からの溶出試験の結果をすべて網羅しますので、mean release (\bar{x})は、安定性試験の加速試験に使われた溶出試験もここに含まれる記載になっています。ただし、それが適切かどうかは、また個別の判断が必要になると思います。

x_m は、一番小さい値から何番目かの値を取ることを意味しています。このようなデータの大きさからしますと、往々にして x_m は溶出試験の一番小さい値になることが多いようです。したがって、一連の溶出試験規格で、例えば500個を試験した場合の溶出試験の個々の値の中の最小値が x_m となります。

最近、溶出試験規格としてQ値を目にすることがありますが、結果として見れば日本で決めている平均溶出率の15%と数値的にはそれほど大きな乖離がないように見える場合があります。溶出試験に関してはどのような判定方法が適切かを今後更に検討する必要があると思われれます。

4. 溶出試験の変動要因 (Table 14)

溶出試験の変動要因にはいろいろありますが、溶出試験装置の操作に着目しますと、装置の振動、パドルの軸のぶれ、試験液の脱気、及び定量操作のばらつきが大きな変更要因であることが分かっています。

4.1 溶出試験液の脱気方法 (Table 15)

日本では従来、溶出試験液の脱気にNIHS方式を採用していました。これは、試験液を攪拌しながら、45℃に2時間保持する方法です。温度が少し高めなので冷めるのに時間がかかることがありますが、簡便な方法です。

USP方式は日局15に掲載された方法で、試験液を攪拌しながら41℃に加温し、直ちに吸引しながら、0.45 μ mのフィルターを通してろ過します。なお、吸引時間は5分で吸引中は37℃に保温し、試験液を攪拌します。このUSP方式は日局15の脚注に記載されています。

FDA方式は、以前USPフォーラムに掲載され

Table 14 溶出試験の変動要因

<ul style="list-style-type: none"> • 製剤側 <ul style="list-style-type: none"> 原薬の特性 添加剤の物性 製剤の均一性 製法の変動要因 • 溶出試験装置、操作 <ul style="list-style-type: none"> 装置の振動 パドルの軸のぶれ 試験液の脱気 定量操作のバラツキ (UV, HPLC)

Table 15 溶出試験液の脱気方法

<ul style="list-style-type: none"> • NIHS方式：試験液を攪拌しながら、45℃に2時間保持する。 • USP方式：試験液を攪拌しながら41℃に加温、直ちに吸引しながら、0.45 μmのフィルターを通してろ過する。吸引時間は5分、吸引中は37℃に保温し、試験液を攪拌する。(日局15の脚注に記載) • FDA方式：140-150 mmHgで20分間吸引する(加温無し)。 • Zymark方式：Heを2 kg/cm²の圧力で、専用のパブリック装置を用いて200秒程度通気する(自動装置を用いる)。 • 大日本精機方式：加温した試験液を1(5)分間吸引する。(160 mmHg, 1分: 大日本精機標準)
--

ていた方法で、140~150 mmHg で 20 分間吸引し、加温はしません。

Zymark 方式は、Vankel 社が販売している全自動の溶出試験装置についているロボット形式の自動化装置で、ヘリウムを 2 kg/cm² の圧力で専用のパブリック装置を用いて 200 秒程度通気するもので、昔の液体クロマトグラフィーの脱気法のようなものが自動装置に付いています。

大日本精機方式は、日本の全自動溶出試験装置で採用されている方法で、加温した試験液を 160 mmHg に減圧し、1 分間又は 5 分間吸引するものです。

Fig. 14 は、試験液の溶存酸素の濃度を指標にして、脱気の程度を測定したものです。数種類のガスを測定できれば良いのですが、二酸化炭素は測定が非常に難しいため、一つの指標として酸素を測定しました。Fig. 14 中の 0 分は溶出試験のベッセルに液を入れた瞬間、30 分は 30 分後の溶存酸素量を測定しています。加温して攪拌すると、脱気が進んでいるものでは時間がたてば溶存酸素が増える傾向にありますし、溶存酸素量が若干減っている程度のもは泡が出ていくこととなります。

脱気方法を横軸にとりますと、Lab. A, B 共に無脱気なものに対して FDA や NIHS 方式はあまり効果が高くありません。一方、Lab. B では USP 方式はかなり溶存酸素量が下がります。また、大日本精機方式では、吸引時間を 5 分にするとかなり脱気効

率が高くなることが示されています。Lab. A で示すように、ヘリウム置換をすると非常に溶存酸素量が下がることが分かっています。

全自動溶出試験器の場合はその装置を使いましたが、特殊な装置は使っていません。特記するような装置としては、USP 方式は Lab. B では Gelman 社の SolVac のフィルターホルダーを使用し、47 mm のミリポワフィルターが付くようになっているものです。Lab. A は 30 cm のヌッチェを使用し、30 cm のミリポワフィルターを使用した、非常に特殊な方法をとっています。ヌッチェでは減圧度が低いために、脱気効率が悪いようです。FDA 方式では、一定減圧とするために BÜCHI の Vacuum Controller を使用しています。

4.2 錠剤の溶出率に及ぼす脱気の影響

USP プレドニゾンキャリアプレートと市販品のセタブリル錠で脱気と溶出率の影響を比べたものを Fig. 15 に示します。90% 以下に溶存酸素濃度が下がりますと、いずれの錠剤の溶出率もそれほど変わらなくなることが分かります。したがって、ある程度脱気できればベッセル中で泡が出るといった初期の現象がなくなる、すなわち脱気の影響がなくなることになると思われます。

それではどの脱気法が良いかといいますと、検討した範囲の中では、NIHS 方式以上の脱気効率があれば十分使えると思います。NIHS 方式では必ずしも 90% を達成していない場合もありますが、今回

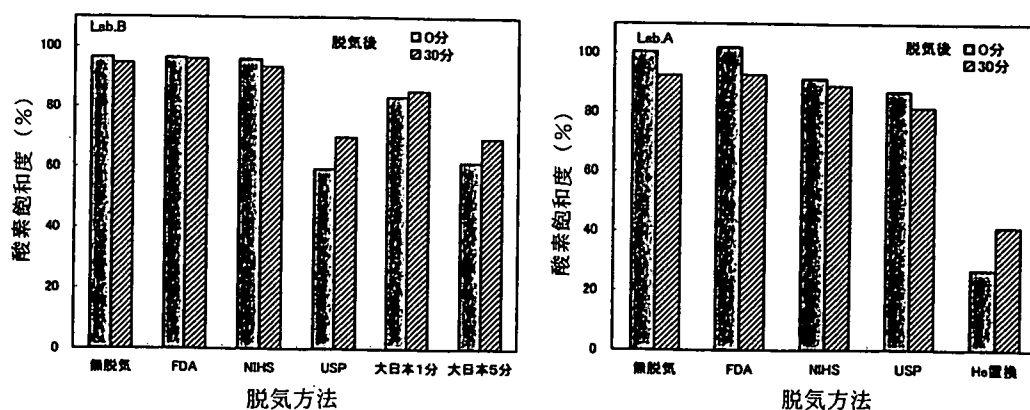


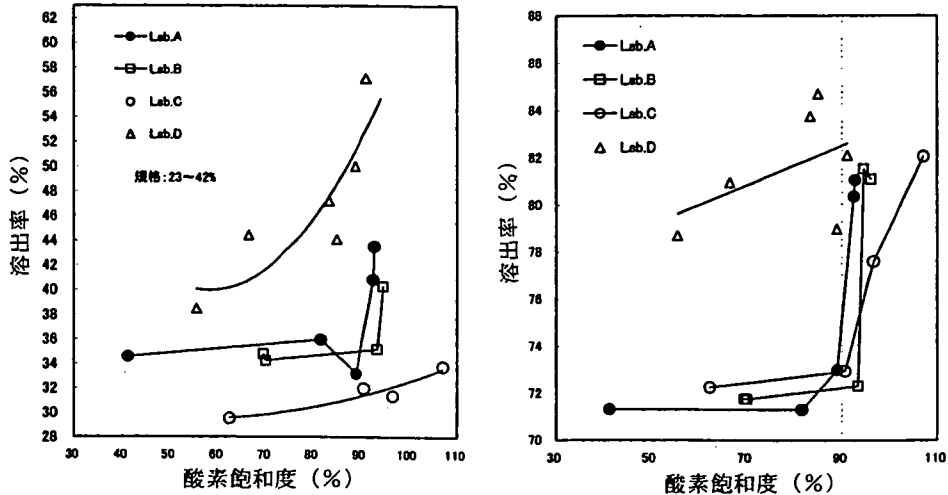
Fig. 14 脱気方法と試験液中の溶存酸素濃度の関係

特記使用装置

USP 方式：Lab B Gelman 社製 SolVacTM フィルターホルダー使用

Lab A 直径 30 cm のヌッチェ使用 (減圧度低い)

FDA 方式：一定減圧 BÜCHI の Vacuum Controller V-800 使用



プレドニゾン錠の溶出率と溶存酸素量の関係 アラセプリル錠の溶出率と溶存酸素量の関係

Fig. 15 錠剤の溶出率に及ぼす脱気の影響—USP プレドニゾンキャリプレーター，市販品セタプリル錠—

の結果から見ますと、例えばFDA方式ではない加熱攪拌以上の操作であれば使えることとなっていますので、特に脱気の影響が疑われる場合には、USP方式等と比較するのが良いのではないかと考えられます。

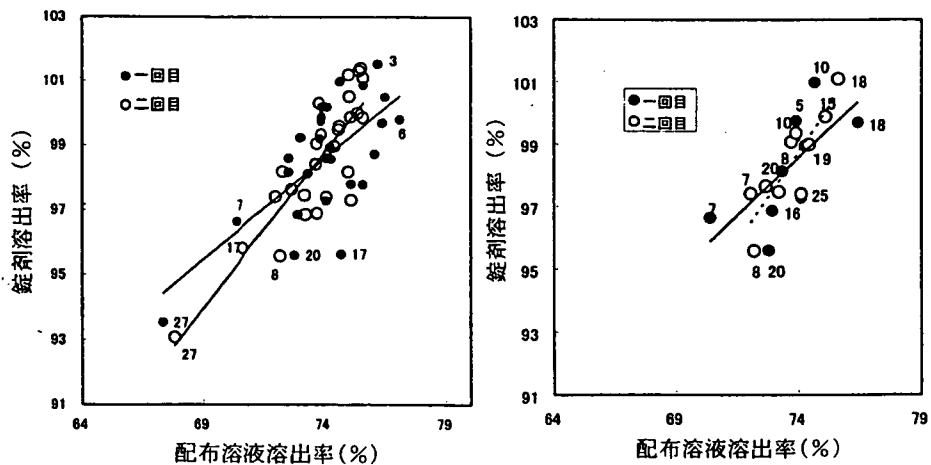
4.3 定量操作のばらつき

普段はあまり注目をされていませんが、実は定量操作由来のばらつきが、機関間の値の比較のために非常に大きな影響があることが分かっています。

国立医薬品食品衛生研究所では、指定検査機関の

外部制度管理を行ってきており、2005年からは登録検査機関の外部制度管理を行っています。

一箇所の機関で試験結果を比較する場合はそれほど大きな差が出ることはないため、複数の機関で一斉に試験を行った場合の結果を Fig. 16 に示します。横軸は配付溶液の溶出率を示し、縦軸は錠剤の溶出率を示します。配付溶液では濃度の分かっている溶液をベッセルに入れるため、錠剤の崩壊等の影響が全くない状況での測定値と錠剤の溶出率を比較したところ、非常に相関があることが分かりました。



配付溶液の溶出率と錠剤の溶出率

同一メーカーの全自動溶出試験器を使用していた10機関のデータ

Fig. 16 定量操作由来のばらつき—塩酸カルテオロール錠—

Fig. 16の左の図は、いろいろな溶出試験器を使っているすべてのメーカーの結果を示し、右は品質再評価を検討している10箇所の地方衛生研究所と国立医薬品食品衛生研究所の結果を示しています。同一メーカーの溶出試験器を用いても、若干ばらつきがあることがわかります。このばらつきの要因が何であるか、残念ながら今のところはっきりと分かっていません。しかし、何らかの変動要因が非常に大きく関与していることが分かっていますので、注意しなければいけないと思います。

5. 経口固形製剤の溶出に関する最近の問題事例
 経口固形製剤の溶出に関する最近の問題事例をいくつか紹介します。

5.1 PTPシート保存後の溶出の低下

薬局ではアルミポーチを除いたPTPシートで棚に並べることが多いのですが、最近は調剤期間の制限がなくなり、60日処方もあるため、PTPシートで錠剤が保存される期間が非常に長くなる傾向にあります。

日本薬剤師会の試験検査センターでは、薬局からサンプリングしてきた医薬品の溶出試験を毎年実施しています。その中に多数のメーカーの錠剤で同じ傾向が認められた製剤がありました。

Fig. 17に示すように、ノルフロキサシン錠のPTPシート保存後の溶出率を測定したところ、日

本薬剤師会で収集された錠剤の結果ではpH 6.8での溶出率はかなり悪くなっていました。これは非常に多数のメーカーで見られ、必ずしも製剤の処方の問題ではない可能性が考えられたので検討を行いました。

例えば、錠剤Aの場合は、Fig. 18に示すようにpH 6.8では薬剤師会保存の方が溶出時間は遅くなりますが、pH 4.0ではむしろ早くなるという傾向が認められました。

日本では品質再評価は試験溶液のpHを6.8で設定しましたが、USPではpH 4.0で溶出試験を行っていたため、諸外国では保存安定性に関する報告ではむしろ溶出が早くなるとの報告があり、遅くなるとの報告は今までは見られませんでした。

5.2 DSCチャート

メーカーからの情報から、水和状態が異なっているのではないかと考えられたため、検討を行いました。ノルフロキサシンの錠剤及び原薬のDSCチャートをFig. 19に示します。

DSCチャートを見ますと、錠剤を保存したものではピークが2本に分かれ、更に40℃で1カ月保存した場合は、2本のピークにならず、1本のピークしかあらわれてきませんでした。

ノルフロキサシンの原薬の場合は、40℃、湿度75%で1週間加湿しますと、2本のピークが現れます。更に、加湿後70℃で3時間乾燥した場合

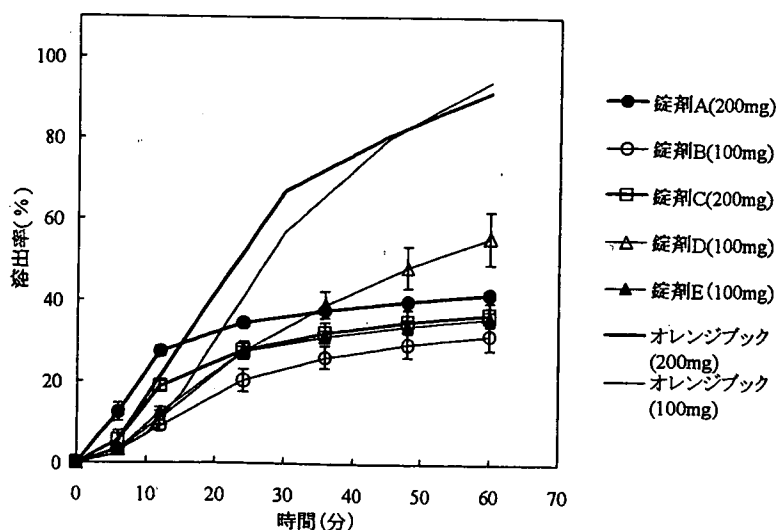


Fig. 17 ノルフロキサシン錠のPTPシート保存後の溶出の低下
 日本薬剤師会, 国立医薬品食品衛生研究所

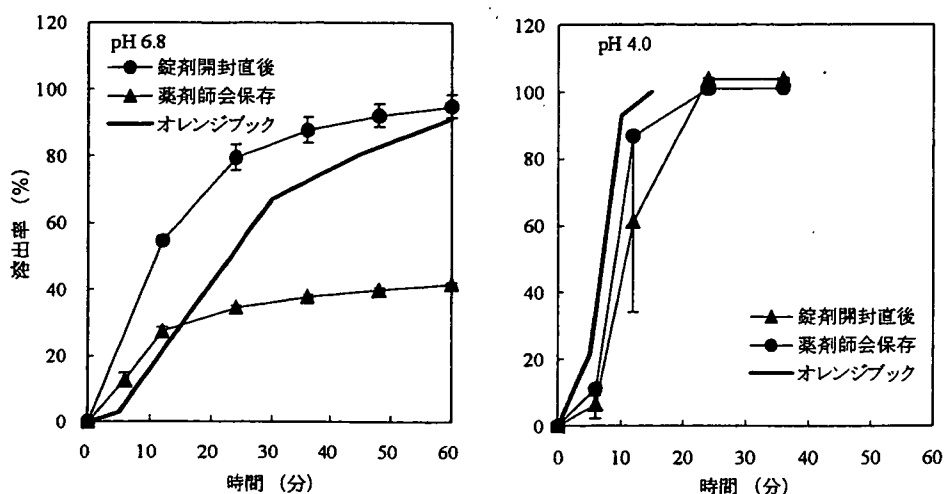


Fig. 18 ノルフロキサシン錠剤のPTPシート保存後の溶出挙動変化 (1)
錠剤 A (200 mg)

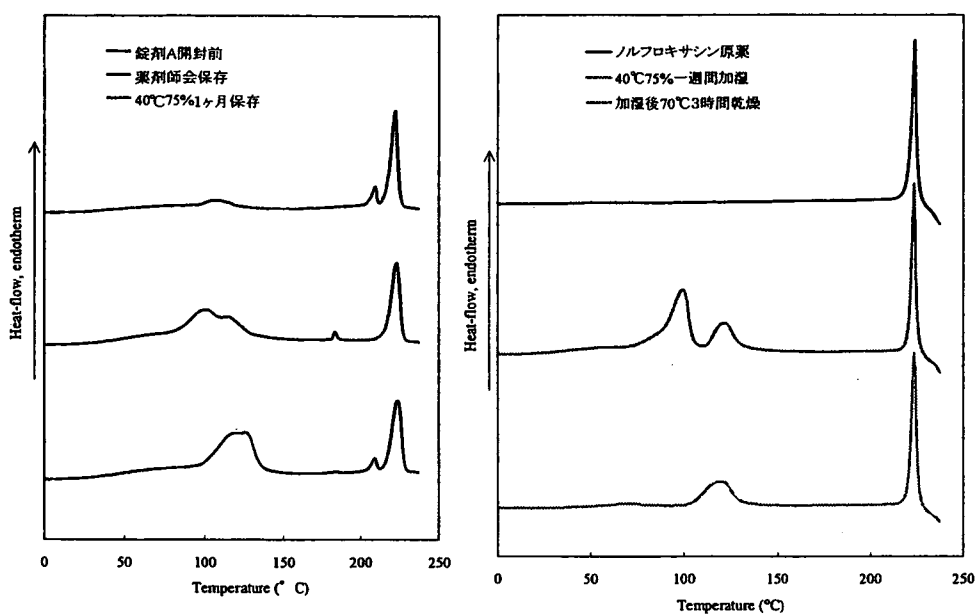


Fig. 19 錠剤及び原薬のDSCチャート変化

装置：TA Instruments DSC Q-10

測定条件：昇温速度 5°C/min

も異なるピークが現れるため、原薬でも様々な状態があることが分かりました。錠剤もそれに対応するような挙動が認められます。

5.3 近赤外分光測定

ノルフロキサシンの原薬について近赤外分光により水分を測定しました。40°Cで75%加湿しますと、矢印の辺りに水分が増えるので、ピークが現れます

(Fig. 20).

測定結果を Table 16 に示します。原薬では 0.05% の水分であったものが、40°C で湿度 75% で加湿すると 9.44% になり、それを 70°C で約 3 時間乾燥しますと 4.51% の水分量に相当します。

更に、非破壊の状況で錠剤を近赤外分光で測定しますと、同様のピークがあらわれること、X 線で

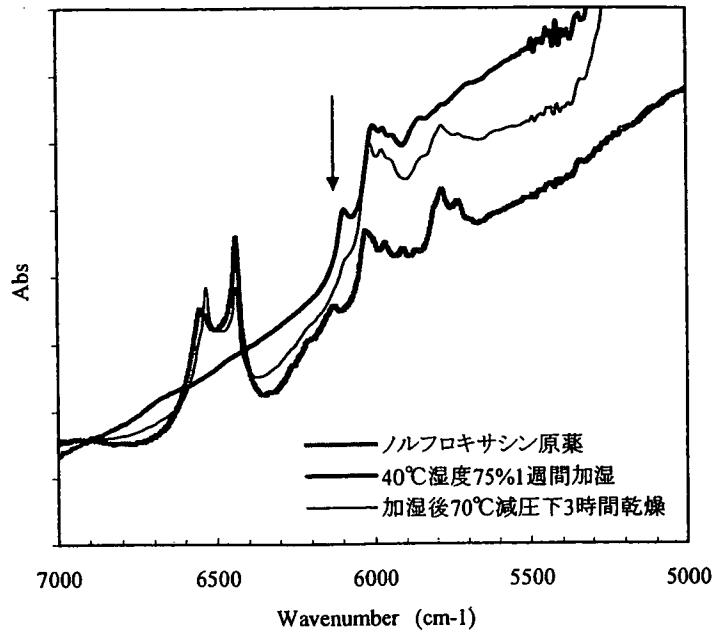


Fig. 20 近赤外分光測定：原薬の吸湿後のスペクトル変化

Table 16 ノルフロキサシン原薬中の水分測定 (カールフィッシャー測定法)

試料 (n=3)	水分 (%)
原薬	0.05 ± 0.003
加湿後 70°C減圧下 3 時間乾燥	4.51 ± 0.061
40°C湿度 75%1 週間加湿	9.44 ± 0.083

錠剤を測定しても水分による影響がピークに現れました。

原薬を KBr 打錠器で打錠しますと、吸湿したものは pH 6.8 では非常に溶出が悪くなりましたが、pH 4 ではほとんど差はありませんでした。同様にカプセルに詰めて溶出試験を試みると、やはり pH 6.8 では溶出性が悪くなることが認められました (Fig. 21)。

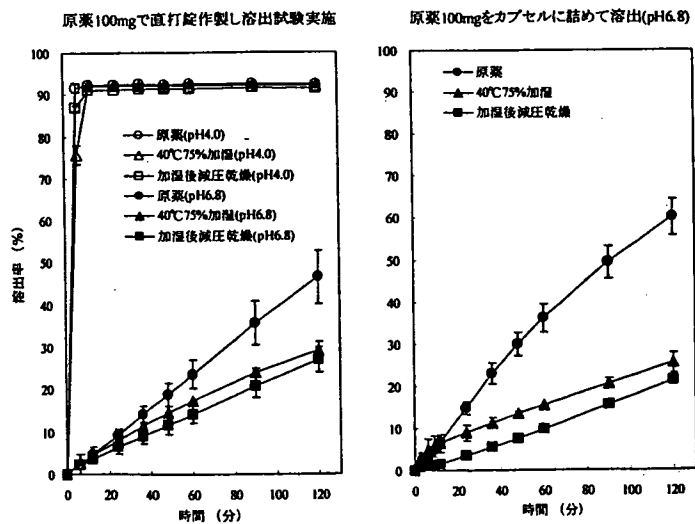


Fig. 21 原薬、吸湿後、吸湿後乾燥状態からの溶出挙動
 溶出の状態 原薬：大きく膨張；加湿：ほとんど変わらず；
 加熱後乾燥：やや膨張

以上のように原薬の水和状態が変化することにより溶出性が変わってしまいますが、製剤の処方によって防ぐことはなかなか難しいようです。

5.4 対応

ノルフロキサシンのPTPシートの保管後の溶出率の低下は、吸湿による水和物の生成によることが考えられます。原薬の物性変化に伴う場合は製剤の処方の工夫も考えられますが、開封後に迅速に消費することを推奨したり、なるべく小包装化にし、又はPTPシートを、よりバリアー能を高めた材質のものにすることが望ましいと思います。

先ほども述べたように、平成14年度に処方日数の上限が廃止されていますので、今後は医薬品の処方状態での安定性が注目されなければいけないと思っています。ノルフロキサシン以外の医薬品においてもこのような事例が増えており、PTPシートの保存状態で溶出が悪くなるのが珍しい事例ではなくなってきましたので、何らかの対応が必要と思われる。

6. 医薬品の品質に関わる誌上報告例

医薬品の品質に関して、病院の薬剤部や大学の研究室などが溶出試験を実施し、論文に報告する例がここ数年非常に多く見られます。その内容は、品質再評価の流れを適切に理解して報告しているものばかりではなく、問題を抱えるものもありましたので、それについて調査を行いました。平成12年以降の後発医薬品の溶出試験結果の誌上発表例をTable 17に示します。

1番目の塩酸ジルチアゼムは平成11年にオレンジブックに掲載されたものです。先ほどのノルフロキサシンと同様に、規格には適合するのですが、溶出パターンが大きく異なっている事例が平成13年に報告⁹⁾されました。

2番目のプレドニゾロン錠は、後発医薬品対策の対象ではなく、局方品の事例です。平成14年の薬学雑誌の報告¹⁰⁾では、シメチジン服用患者で胃が酸性状態になっていない患者で症状が悪化した例です。pH6.0で溶出試験を行うと非同等が示唆されました。局方では溶出試験規格が設定されていますが、4液性での溶出性が検討されてきていません。

Table 17 平成12年以後の後発医薬品の溶出試験結果の紙上発表例

平成13年 徳島県製薬指導所事業報告 ⁹⁾
塩酸ジルチアゼム (平成11年10月オレンジブック)
・規格は適合、溶出パターンが異なる。
平成14年 薬学雑誌 ¹⁰⁾
プレドニゾロン錠 局方品 シメチジン服用患者症状悪化
・4液性の他pH6.0で試験。pH6.0, 6.8で非同等であった。
・局方品は、4液性の溶出性は検討されていない。今後の課題
平成14年 日本病院薬剤師会誌 ¹¹⁾
ロキソプロフェンナトリム 平成11年10月オレンジブック
・pH1.2での溶出試験、再評価前は溶出悪かったが改善。
・平成12年病院薬学に、先発インタビューフォームの試験条件pH1.2で試験し、後発の酸性での溶出が悪いと報告 ¹²⁾
・オレンジブックの規格は水を試験液。
平成17年 日本病院薬剤師会誌 ¹³⁾
塩酸チクロピジン 平成12年3月オレンジブック
・規格に適合していた。4液性の試験なし。添加剤は異なる。
・後発医薬品では作用が同等であれば添加剤の種類は問わない。
平成17年 医学と薬学 ¹⁴⁾
オメプラゾール 平成17年3月ステップ4規格(案)で試験。
・規格試験のみ実施。6製剤中4製剤が規格に適合しない。
・案の状態ではまだ、製剤の処方変更が終了していない。
平成17年 医学と薬学 ¹⁵⁾
テオフィリン徐放性ドライシロップ。平成15年7月オレンジブック
・4液性溶出パターン一致、生物学的同等性問題なし。

今後検討する必要があると思われます。

3番目は平成14年の日本病院薬剤師会雑誌で、ロキソプロフェンナトリウムの例が掲載されています¹¹⁾。平成12年の病院薬学で、溶出が悪いことが報告¹²⁾されていますが、品質再評価が終了し、オレンジブックに掲載されたあとで試験を行ったところ、溶出性が改善されたという品質再評価の有効性が示されています。

4番目の塩酸チクロピジンは平成12年3月にオレンジブックに掲載されています。平成17年の日本病院薬剤師会雑誌の塩酸チクロピジンの報告例¹³⁾では、規格に適合していましたが、4液性の試験は検討しておらず、添加剤が異なっているという指摘でした。日本では品質再評価において、同等であれば添加剤の種類は問わないこととなっています。

5番目は平成17年の医学と薬学に掲載されたオメプラゾールの例¹⁴⁾で、平成17年3月のステップ4の規格(案)で試験が行われています。規格試験のみを実施したところ、6製剤中4製剤が規格に適合しないということでしたが、この時点ではまだ品質再評価が終了していませんので、規格に適合していないという訳ではありません。再評価がどのような進み方をして、どのようなステップにあるのかを理解していただく必要があった事例です。

6番目は平成17年に医学と薬学に掲載されたテオフィリン徐放ドライシロップの例¹⁵⁾です。これは平成15年7月のオレンジブックと4液性のパターンも一致し、生物学的同等性にも問題はなく、有効な例として示されています。

以上のように後発品を使うにあたっては、病院薬剤部では非常に神経を使っており、固形製剤だけではなく注射剤に関してもいろいろな事例が最近報告されています。例えば純度試験を行いますと、後発品のピークの方が純度が悪いといった指摘もあり、そのような問題につきまして適切に回答できる準備も今後必要と考えています。

文 献

1) 厚生労働省健康局国立病院部政策医療課長, 経

営指導課長: 後発医薬品使用の促進に係る留意事項について, 病院政発第0610001号, 病院経発第0610001号, 平成14年6月10日。

- 2) 厚生省薬務局審査課長, 生物製剤課長: 医薬品の製造又は輸入の承認申請に際し添付すべき資料の取扱い等について, 薬審第718号, 昭和55年5月30日。
- 3) 厚生省医薬安全局審査管理課長: 後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインについて, 医薬審第487号, 平成9年12月22日。
- 4) 厚生省医薬安全局長: 医療用医薬品の品質に係る再評価の実施等について, 医薬審第634号, 平成10年7月15日。
- 5) Ogata, H., Aoyagi, N., Kaniwa, N., Koibuchi, M., Shibasaki, T., Ejima, A., Tsuji, S., Kawazu, Y.: *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol.*, **20**, 166-170 (1982).
- 6) Morihara, M., Aoyagi, N., Kaniwa, N., Kojima, S., Ogata, H.: *Biol. Pharm. Bull.*, **24**(3), 313-315 (2001).
- 7) 日本公定書協会編: 医療用医薬品品質情報集, No. 9, 薬事日報67, 平成13年7月版。
- 8) Wojcik, R. C.: *Dissolution Technologies*, **4**(3), 12-20 (1997).
- 9) 徳島県製薬指導所事業報告: 村雲義広, 古田美穂, 岸 美紗: 徳島県製薬指導所事業報告, **31**, 15-20 (2001).
- 10) 薬学雑誌: Konishi, Kanemoto, K., Ikuno, Y., Minouchi, T., Inoue, T., Hodohara, K., Fujiyama, Y., Yamaji, A.: *Yakugakuzasshi*, **122**, 813-817 (2002).
- 11) 日本病院薬剤師会雑誌: 小川多津子, 石田規子, 問田有香, 内田享宏, 松山賢治: 日病薬誌, **38**(5), 47-50 (2002).
- 12) 病院薬学: 小川多津子, 大澤 直, 内田享宏, 松山賢治: 日病薬誌, **36**(4), 427-431 (2000).
- 13) 日本病院薬剤師会雑誌: 近藤幸男, 丸山一雄, 滝沢友子, 奥田宗一郎, 高原将司, 宇田川悟史: 日病薬誌, **41**(10), 1241-1243 (2005).
- 14) 医学と薬学: 門脇祐子, 中山大輔, 佐久間信至, 山下伸二: 医学と薬学, **54**(2), 189-193 (2005).
- 15) 医学と薬学: 千葉健史, 平船寛彦, 和久井研至, 蠣崎 淳, 岩淵 修, 宮手義和, 高橋勝雄: 医学と薬学, **54**(1), 61-65 (2005).



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5回

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

名古屋市立大学大学院薬学研究科
宮田直樹
NAOKI MIYATA

Faculty of Pharmaceutical Sciences, Nagoya City University

はじめに

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

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

医薬品の分類をさらに小分類に分ける必要がある場合

表1 生物薬品の主な分類とステムの例

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

*1: 暫定ステム

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



ステムを知らば薬がわかる



した。

同一のステムに属するペプチドあるいはタンパク質性医薬品でアミノ酸配列が異なることを示す場合には、ステムに接頭語あるいは接尾語を付加してアミノ酸配列の違いを区別している。例えば、インターロイキン-2の場合、ステムは「-leukin」であるが、Celmoleukin(セルモロイキン)とTeceleukin(テセロイキン)は、N末端のメチオニン残基の有無が異なる。また、インスリン類の場合は、アミノ酸配列の違いを2語式(two-word name)の命名をして区別している。例えば、Insulin Aspart(インスリン アスパルト)は、Insulin(インスリン)のアミノ酸残基1カ所がアスバラギンに置換した誘導体である。

糖タンパク質や糖ペプチド医薬品で、アミノ酸配列は同一であるが糖鎖部分の構造が違うことを示す場合には、ギリシャ文字を略さずに記載したアルファ、ベータ、ガンマ(alfa, beta, gamma)等を用いた2語式の命名で糖鎖構造の違いを区別している。例えば、「-poetin」はエリスロポエチン類のステムであるが、糖鎖の異なるものは、Epoetin Alfa, Epoetin Beta, Epoetin Gamma等、命名されている。

しかし、例外的な命名ルールとして、インターフェロン類では糖鎖の違いではなく、インターフェロンの小分類を区別するためにギリシャ文字が用いられている。インターフェロンの名称については、ステム31「インターフェロン」の項で詳しく説明する。

なお、JANでは、遺伝子組換え技術を用いて製造された生物薬品の正名にはINNの後に括弧書きで(遺伝子組換え)、英名では(Genetical Recombination)と記載し、遺伝子組換えであることを明示するが、本連載では本文中では記載を省略した。

「-stim」:コロニー刺激因子類

「-stim」は、コロニー刺激因子(colony stimulating factor, CSF)類に共通のステムである。コロニー刺激因子とは、骨髄細胞に作用して、半固形培地で血液細胞のコロニー形成を促進する造血因子の総称であり、サイトカインの1種である。形成されるコロニーの種類によってさらにサブステムに分類される。

表2 インターロイキン類のサブステム

インターロイキン-1(IL-1)	-nakin	
インターロイキン-1 α (IL-1 α)	-onakin	Pifonakin(ピホナキン)
インターロイキン-1 β (IL-1 β)	-benakin	Mobenakin(モベナキン)
インターロイキン-2(IL-2)	-leukin	Adargileukin Alfa Aldesleukin Celmoleukin(セルモロイキン) Denileukin Diftitox Pegaldesleukin Teceleukin(テセロイキン) Tucotuzumab Celmoleukin
インターロイキン-3(IL-3)	-plestim	Daniplestim Muplestim
インターロイキン-4(IL-4)	-trakin	Binetrakin
インターロイキン-6(IL-6)	-exakin	Atexakin Alfa
インターロイキン-8(IL-8)	-octakin	Emoctakin
インターロイキン-10(IL-10)	-decakin	Ilodecakin
インターロイキン-11(IL-11)	-elvekin	Oprelvekin(オプレルベキン)
インターロイキン-12(IL-12)	-dodekin	Edodekin Alfa
インターロイキン-13(IL-13)	-tredekin	Cintredekin Besudotox
ニューロトロピン(インターロイキン-7 β , Brain derived neurotropic factor)	-neurin	Abrineurin
インターロイキン-1受容体アンタゴニスト	-nakinra	Anakinra
インターロイキン-4受容体アンタゴニスト	-kinra	Pitrakinra

(1)「-grastim」:顆粒球コロニー刺激因子類

「-grastim」は、顆粒球コロニー刺激因子(**granulo**cyte-colony **stimulating** factor, G-CSF)類を示すサブステムである。G-CSFは顆粒球(好中球)の前駆細胞に特異的に作用してその増殖、分化を促進してコロニー形成を誘導する作用を有する。天然のヒトG-CSFは174個のアミノ酸残基からなり、Thr133にO-結合型糖鎖を有する分子量約20,000の糖タンパク質である。

ステム「-grastim」を持ち、現在、日本で承認されている医薬品には、Lenograstim(レノグラスチム)、Filgrastim(フィルグラスチム)、Nartograstim(ナルトグラスチム)の3品目がある(図1)。これらの医薬品は主にがん化学療法後の好中球減少症治療薬として用いられているほか、造血幹細胞の末梢血中への動員や造血幹細胞移植時の好中球数の増加促進にも用いられる。今後、日局への収載が予定されている医薬品である。

Lenograstim(レノグラスチム)はCHO細胞で製造された遺伝子組換えヒトG-CSFで、天然のものと同様に174個のアミノ酸残基からなり、O-結合型糖鎖を有する糖タンパク質である。Filgrastim(フィルグラスチム)は大

Thr-Pro-Leu-Gly-Pro-Ala-Ser-Ser-Leu-Pro-Gln-Ser-Phe-Leu-Leu-Lys-Cys-Leu-Glu-Gln-Val-Arg-Lys-Ile-Gln-Gly-Asp-Gly-Ala-Ala-Leu-Gln-Glu-Lys-Leu-Cys-Ala-Thr-Tyr-Lys-Leu-Cys-His-Pro-Glu-Glu-Leu-Val-Leu-Leu-Gly-His-Ser-Leu-Gly-Ile-Pro-Trp-Ala-Pro-Leu-Ser-Ser-Cys-Pro-Ser-Gln-Ala-Leu-Gln-Leu-Ala-Gly-Cys-Leu-Ser-Gln-Leu-His-Ser-Gly-Leu-Phe-Leu-Tyr-Gln-Gly-Leu-Leu-Gln-Ala-Leu-Glu-Gly-Ile-Ser-Pro-Glu-Leu-Gly-Pro-Thr-Leu-Asp-Thr-Leu-Gln-Leu-Asp-Val-Ala-Asp-Phe-Ala-Thr-Thr-Ile-Trp-Gln-Gln-Met-Glu-Glu-Leu-Gly-Met-Ala-Pro-Ala-Leu-Gln-Pro-Thr-Gln-Gly-Ala-Met-Pro-Ala-Phe-Ala-Ser-Ala-Phe-Gln-Arg-Arg-Ala-Gly-Gly-Val-Leu-Val-Ala-Ser-His-Leu-Gln-Ser-Phe-Leu-Glu-Val-Ser-Tyr-Arg-Val-Leu-Arg-His-Leu-Ala-Gln-Pro

・O-結合型糖鎖結合位置

Lenograstim (Genetical Recombination)
レノグラスタム(遺伝子組換え)

Met-Thr-Pro-Leu-Gly-Pro-Ala-Ser-Ser-Leu-Pro-Gln-Ser-Phe-Leu-Leu-Lys-Cys-Leu-Glu-Gln-Val-Arg-Lys-Ile-Gln-Gly-Asp-Gly-Ala-Ala-Leu-Gln-Glu-Lys-Leu-Cys-Ala-Thr-Tyr-Lys-Leu-Cys-His-Pro-Glu-Glu-Leu-Val-Leu-Leu-Gly-His-Ser-Leu-Gly-Ile-Pro-Trp-Ala-Pro-Leu-Ser-Ser-Cys-Pro-Ser-Gln-Ala-Leu-Gln-Leu-Ala-Gly-Cys-Leu-Ser-Gln-Leu-His-Ser-Gly-Leu-Phe-Leu-Tyr-Gln-Gly-Leu-Leu-Gln-Ala-Leu-Glu-Gly-Ile-Ser-Pro-Glu-Leu-Gly-Pro-Thr-Leu-Asp-Thr-Leu-Gln-Leu-Asp-Val-Ala-Asp-Phe-Ala-Thr-Thr-Ile-Trp-Gln-Gln-Met-Glu-Glu-Leu-Gly-Met-Ala-Pro-Ala-Leu-Gln-Pro-Thr-Gln-Gly-Ala-Met-Pro-Ala-Phe-Ala-Ser-Ala-Phe-Gln-Arg-Arg-Ala-Gly-Gly-Val-Leu-Val-Ala-Ser-His-Leu-Gln-Ser-Phe-Leu-Glu-Val-Ser-Tyr-Arg-Val-Leu-Arg-His-Leu-Ala-Gln-Pro

Filgrastim (Genetical Recombination)
フィルグラスタム(遺伝子組換え)

Met-Ala-Pro-Thr-Tyr-Arg-Ala-Ser-Ser-Leu-Pro-Gln-Ser-Phe-Leu-Leu-Lys-Ser-Leu-Glu-Gln-Val-Arg-Lys-Ile-Gln-Gly-Asp-Gly-Ala-Ala-Leu-Gln-Glu-Lys-Leu-Cys-Ala-Thr-Tyr-Lys-Leu-Cys-His-Pro-Glu-Glu-Leu-Val-Leu-Leu-Gly-His-Ser-Leu-Gly-Ile-Pro-Trp-Ala-Pro-Leu-Ser-Ser-Cys-Pro-Ser-Gln-Ala-Leu-Gln-Leu-Ala-Gly-Cys-Leu-Ser-Gln-Leu-His-Ser-Gly-Leu-Phe-Leu-Tyr-Gln-Gly-Leu-Leu-Gln-Ala-Leu-Glu-Gly-Ile-Ser-Pro-Glu-Leu-Gly-Pro-Thr-Leu-Asp-Thr-Leu-Gln-Leu-Asp-Val-Ala-Asp-Phe-Ala-Thr-Thr-Ile-Trp-Gln-Gln-Met-Glu-Glu-Leu-Gly-Met-Ala-Pro-Ala-Leu-Gln-Pro-Thr-Gln-Gly-Ala-Met-Pro-Ala-Phe-Ala-Ser-Ala-Phe-Gln-Arg-Arg-Ala-Gly-Gly-Val-Leu-Val-Ala-Ser-His-Leu-Gln-Ser-Phe-Leu-Glu-Val-Ser-Tyr-Arg-Val-Leu-Arg-His-Leu-Ala-Gln-Pro

Nartograstim (Genetical Recombination)
ナルトグラスタム(遺伝子組換え)

図1 顆粒球コロニー刺激因子類を示すステム「-grastim」を持つ医薬品

腸菌で製造された遺伝子組換えヒトG-CSFで、N末端にメチオニンが1残基付加したアミノ酸175個からなるタンパク質である。また、Nartograstim(ナルトグラスタム)は大腸菌で製造されたヒトG-CSF誘導体で、N末端にメチオニンが1残基付加しているほか、アミノ酸残基5カ所が置換されているアミノ酸175個からなるタンパク質である。天然型G-CSFと比べて高い比活性を示す。なお、図1には天然型と異なるアミノ酸残基を赤字で示した。

これらの他にINNに登録されている医薬品には以下のものがある。

Pegfilgrastim

Pegnartograstim

これらは、それぞれFilgrastim(フィルグラスチム)、Nartograstim(ナルトグラスタム)にポリエチレングリコールを結合した修飾タンパク質である。「Peg-」はポリエチレングリコール(PEG)が結合していることを意味する接頭語である。PEGによる修飾(PEG化)はDDS(Drug delivery system)の手法のひとつで、タンパク質性医薬品の体内での安定性の向上、血中消失半減期の延長や抗原性の低下を目的として行われる。欧米ではすでに持続性を高めたPegfilgrastimが承認されているが、日本ではまだ実用化されていない。

(2)「-gramostim」：顆粒球マクロファージコロニー刺激因子類

「-gramostim」は、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子(granulocyte macrophage colony stimulating factor, GM-CSF)類を示すサブシステムである。GM-CSFは、顆粒球(好中球)、マクロファージ、好酸球またはこれらの混合コロニー形成を誘導する作用を持つ。ヒトGM-CSFは127個のアミノ酸残基からなる分子量約18,000~24,000の糖タンパク質である。

ステム「-gramostim」を持つINNは以下のものがある。

Molgramostim

Ecogramostim

Regramostim

Sargramostim(サルグラモスタム)

Molgramostimは大腸菌で製造した遺伝子組換えヒトGM-CSF、Ecogramostimは大腸菌で製造したヒトGM-CSFでN末端にメチオニン残基が付加したもので、RegramostimはCHO細胞で製造したヒトGM-CSFで糖鎖が結合しているものである。Sargramostim(サルグラモスタム)はヒトGM-CSFの23番目のアルギニンをロイシンに置換したGM-CSF誘導体で、遺伝子組換えにより酵母で製造した糖タンパク質である。米国では化学療法後の白血球増加薬として承認されている。JANに登録され、クロール病患者の治療薬として臨床開発中である。

(3)「-mostim」：マクロファージコロニー刺激因子類

「-mostim」は、マクロファージコロニー刺激因子

ステムを知られば薬がわかる



(macrophage colony stimulating factor, M-CSF)類を示すサブシステムである。M-CSFは、単球、マクロファージの前駆細胞に特異的に作用し、その分化、増殖を促進してコロニー形成を誘導する作用を持つ。ヒトM-CSFは149個または214個のアミノ酸残基からなる同一のサブユニット2分子で構成される、分子量約45,000と約84,000の2種類の糖タンパク質が知られている。

ステム「-mostim」を持つINNは以下のものがある。

Cilmostim

Lanimostim

Mirimostim(ミリモスチム)

これらのうち、Mirimostim(ミリモスチム)は、ヒト尿より精製したM-CSFで、214個のアミノ酸残基からなるタンパク質のホモ2量体で構成される糖タンパク質(分子量：約84,000)であり、日本で承認され顆粒球減少症治療薬として使用されている。

(4)「-plestim」：インターロイキン-3類

「-plestim」は、インターロイキン-3(interleukin-3, IL-3)類を示すサブシステムである。IL-3は多能性コロニー刺激因子(multi-CSF)とも呼ばれていたもので、顆粒球、マクロファージ、マスト細胞、赤血球、好酸球、巨核球系と多様な造血系細胞の分化、増殖を促進する作用を有する。IL-3はインターロイキンに分類されているが、ステムはインターロイキンのステム「-kin」ではなく、コロニー刺激因子のステム「-stim」が用いられている。ヒトIL-3は133個のアミノ酸残基からなり、4個のN-結合型糖鎖を有する糖タンパク質である。

ステム「-plestim」を持つINNには以下のものがある。

Muplestim(ムプレスチム)

Daniplestim

Muplestim(ムプレスチム)は、遺伝子組換えヒトIL-3で、JANに登録されているが、未承認である。Daniplestimは、IL-3の14番目から125番目のアミノ酸残基のうち、27個のアミノ酸残基を改変したIL-3誘導体で、IL-3よりも強力なIL-3受容体アゴニストとして開発中の医薬品である。

(5)「-distim」：2種類のコロニー刺激因子の融合タンパク質

「-distim」は、2種類の異なるコロニー刺激因子の融

合タンパク質を示すサブシステムである。INNでは以下の2種類が登録されている。

Leridistim

Milodistim

Leridistimは、IL-3誘導体とG-CSF誘導体との融合タンパク質、Milodistimは、GM-CSF誘導体とIL-3誘導体との融合タンパク質である。

(6)その他の「-stim」類

INNにはその他の「-stim」として、以下のものが登録されている。

Ancestim(アンセスチム)

Garnocestim

Pegacaristim

Ancestim(アンセスチム)は、造血幹細胞の増殖に重要な分子であるヒト幹細胞因子(stem cell factor, hSCF)の可溶性(分泌型)タンパク質を遺伝子組換えで製造したもので、hSCFの1-165番目のアミノ酸残基のN末端にメチオニン残基が付加したタンパク質の2量体からなる。JANに登録され、再生不良性貧血治療薬として開発が進められていたが、臨床開発は中止されている。

Garnocestimは、白血球遊走活性を有するCXCケモカインのひとつであるGROβ/マクロファージ炎症性タンパク質(macrophage inflammatory protein, MIP)2αの5-73番目のアミノ酸残基に相当するペプチドである。

Pegacaristimは、血小板産生を促進するヒトトロンボポエチン(thrombopoetin, TPO)の活性領域(recombinant human megakaryocyte growth and development factor, rhMGDF)にPEGを結合した修飾タンパク質で、血小板減少症治療薬として開発中である。

「-kin」：サイトカイン／インターロイキン類

「-kin」は、サイトカインの中の一群の分子種であるインターロイキン(interleukin)類に共通するステムである。インターロイキンはリンパ球や単球、マクロファージなどの免疫担当細胞が産生放出する(糖)タンパク質性の生物活性物質の総称で、細胞表面に存在する受容体を介して細胞の活性化、分化、増殖、細胞間相互作用などに関与する。インターロイキンはタンパク質として同定された順にインターロイキン(IL)の後に番号を付けて呼ばれている。インターロイキンのステムの「-kin」もイ

インターロイキンの種類ごとにサブシステムが与えられている。インターロイキンおよびインターロイキンに関連する医薬品のシステムは表2に示した。

(1)「-leukin」：インターロイキン-2類

「-leukin」はインターロイキン-2 (interleukin-2, IL-2) 類を示すサブシステムである。インターロイキン類の中で、日本で医薬品として実用化されているのはIL-2のみである。IL-2はT細胞増殖因子と呼ばれていたもので、T細胞より産生され、T細胞の増殖と分化を促進するほか、ナチュラルキラー細胞の活性化、B細胞の増殖など多様な作用を示す。ヒトIL-2はアミノ酸133個からなる糖タンパク質である。

システム「-leukin」を持つINNは7品目が登録されている(表2)。これらのうち、Celmoleukin(セルモロイキン)、Teceleukin(テセロイキン)は新たに日局に収載された医薬品である(図2)。これらはいずれもヒトIL-2のcDNAを導入した大腸菌で製造されるタンパク質で、Celmoleukin(セルモロイキン)は天然のIL-2と同じ133個のアミノ酸残基から、また、Teceleukin(テセロイキン)はN末端にメチオニン1残基が付加した134個のアミノ酸残基からなるタンパク質である。いずれも天然のIL-2とは異なり糖鎖は付加していない。腎がん、血管肉腫の治療薬として使用されている。

Ala-Pro-Thr-Ser-Ser-Ser-Thr-Lys-Lys-Thr-Gln-Leu-Gln-Leu-Glu-His-Leu-Leu-Asp-
Leu-Gln-Met-Ile-Leu-Asn-Gly-Ile-Asn-Asn-Tyr-Lys-Asn-Pro-Lys-Leu-Thr-Arg-Met-Leu-
Thr-Phe-Lys-Phe-Tyr-Met-Pro-Lys-Lys-Ala-Thr-Glu-Leu-Lys-His-Leu-Gln-Cys-Leu-Glu-
Glu-Glu-Leu-Lys-Pro-Leu-Glu-Glu-Val-Leu-Asn-Leu-Ala-Gln-Ser-Lys-Asn-Phe-His-Leu-
Arg-Pro-Arg-Asp-Leu-Ile-Ser-Asn-Ile-Asn-Val-Ile-Val-Leu-Glu-Leu-Lys-Gly-Ser-Glu-
Thr-Thr-Phe-Met-Cys-Glu-Tyr-Ala-Asp-Glu-Thr-Ala-Thr-Ile-Val-Glu-Phe-Leu-Asn-Arg-
Arg-Trp-Ile-Thr-Phe-Cys-Gln-Ser-Ile-Ile-Ser-Thr-Leu-Thr

Celmoleukin (Genetical Recombination)
セルモロイキン(遺伝子組換え)

Met-Ala-Pro-Thr-Ser-Ser-Ser-Thr-Lys-Lys-Thr-Gln-Leu-Gln-Leu-Glu-His-Leu-Leu-Asp-
Asp-Leu-Gln-Met-Ile-Leu-Asn-Gly-Ile-Asn-Asn-Tyr-Lys-Asn-Pro-Lys-Leu-Thr-Arg-Met-
Leu-Thr-Phe-Lys-Phe-Tyr-Met-Pro-Lys-Lys-Ala-Thr-Glu-Leu-Lys-His-Leu-Gln-Cys-Leu-
Glu-Glu-Glu-Leu-Lys-Pro-Leu-Glu-Glu-Val-Leu-Asn-Leu-Ala-Gln-Ser-Lys-Asn-Phe-His-
Leu-Arg-Pro-Arg-Asp-Leu-Ile-Ser-Asn-Ile-Asn-Val-Ile-Val-Leu-Glu-Leu-Lys-Gly-Ser-
Glu-Thr-Thr-Phe-Met-Cys-Glu-Tyr-Ala-Asp-Glu-Thr-Ala-Thr-Ile-Val-Glu-Phe-Leu-Asn-Arg-
Arg-Trp-Ile-Thr-Phe-Cys-Gln-Ser-Ile-Ile-Ser-Thr-Leu-Thr

Teceleukin (Genetical Recombination)
テセロイキン(遺伝子組換え)

図2 インターロイキン-2を示すシステム「-leukin」を持つ医薬品

また、Aldesleukin, Denileukin Diftitoxは海外で承認されている医薬品である。AldesleukinはIL-2の2-133番目のアミノ酸残基のうち、125番目のシステインをセリンに置換したIL-2誘導体で、適応症は腎がん、悪性黒色腫である。Denileukin DiftitoxはIL-2とジフテリア毒素との融合タンパク質で、IL-2受容体を介して標的細胞に取り込まれ、ジフテリア毒素により細胞死を誘導する。IL-2受容体 α 鎖(CD25)を発現している皮膚T細胞リンパ腫の治療薬として使用されている。

(2)その他の「-kin」類

IL-2以外のインターロイキン類はまだほとんど実用化されていない。しかし、インターロイキンの機能解明が進み、インターロイキンを利用したり、インターロイキンの機能を阻害する医薬品の開発が進められており、海外ではすでに承認されている医薬品もある。

①「-elvekin」：インターロイキン-11

「-elvekin」は、インターロイキン-11(IL-11)を示すサブシステムである。IL-11は骨髄間質細胞や繊維芽細胞から産生される178個のアミノ酸残基からなる分子量23,000のタンパク質で、造血前駆細胞や間質細胞に作用し、巨核球の増殖と成熟、脂肪細胞分化の抑制などの作用を持つ。Oprelvekin(オプレルベキン)は遺伝子組換えで製造されたIL-11の2-178番目のアミノ酸残基に相当するタンパク質である。血小板増殖因子として開発が進められ、米国では血小板減少症治療薬として承認されているが、日本では承認申請が取り下げられている。

②「-nakinra」：インターロイキン-1受容体アンタゴニスト

「-nakinra」はインターロイキン-1受容体アンタゴニスト(interleukin-1 receptor antagonist, IL-1RA)を示すサブシステムで、IL-1のシステム「-nakin」と受容体アンタゴニスト(receptor antagonist)に由来する。IL-1RAは単球系細胞で産生分泌される分子量23,000~25,000の糖タンパク質で、IL-1受容体に結合し、IL-1がIL-1受容体に結合するのを競合阻害する生理的アンタゴニストである。IL-1は炎症性サイトカインで、慢性関節リウマチなどの炎症性疾患にも深く関与している。Anakinraは遺伝子組換えで製造されたN末端にメチオニン1残基が結合したIL-1受容体アンタゴニストで、欧米では関節リウマチ治療薬として承認されている医薬品である。しか