



薬の名前

ステムを知らば薬がわかる

Stems used in drug names : For the better understanding of
pharmacological actions of drugs

第12回

国立医薬品食品衛生研究所

川崎ナナ, 内田恵理子

NANA KAWASAKI, ERIKO UCHIDA

National Institute of Health Sciences

名古屋市立大学大学院薬学研究科

宮田直樹

NAOKI MIYATA

Faculty of Pharmaceutical Sciences, Nagoya City University

はじめに

本連載第11回(本誌2007年6月号)では、抗悪性腫瘍薬を示すステムとして、

- 「-(ar)abine」:アラビノフラノース誘導体
- 「-anib」:血管新生阻害薬
- 「-antrone」:アントラキノン系抗悪性腫瘍薬
- 「-rubicin」:ダウノルビシン系抗悪性腫瘍抗生物質
- 「-taxel」:タキサン系抗悪性腫瘍薬
- 「-tecan」:トポイソメラーゼI阻害作用を持つ抗悪性腫瘍薬
- 「-tinib」:チロシキナーゼ阻害薬

を紹介した。

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

【Insulin】:インスリン類

【Insulin】は、インスリン類に共通するステムである。

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

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

(1)ブタ・ウシ由来インスリン

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



ステムを知れば薬がわかる



がジスルフィド結合で結ばれているヘテロダイマー型ペプチドである(図1)。

インスリンは、溶液中では単量体、2量体、あるいは2分子のZn²⁺が内部に配位した6量体として存在する。製剤化されたインスリンは6量体の形で存在し、皮下注射されると徐々に希釈されて単量体となり、毛細血管に吸収されて生物活性を発揮する。溶解性の高いインスリン製剤は短時間で効果を発揮するのに対して、安定な6量体を形成しているインスリン製剤は作用が持続する。インスリンにプロタミン(サケ精巢由来塩基性タンパク質)や亜鉛を添加すると、皮下からの吸収が遅延し、作用が持続することが見出されてから、作用時間/持続性の異なるさまざまな製剤が開発された。インスリン製剤は、作用の長さによって速効型、準速効型、中間型、持続型および混合型等に分類される。

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

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

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

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

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

Crystalline Insulin Zinc Injection(Aqueous

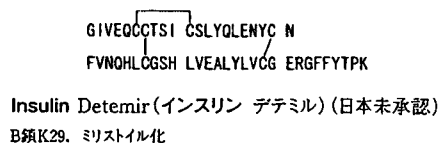
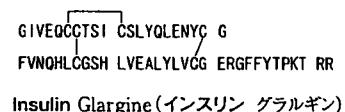
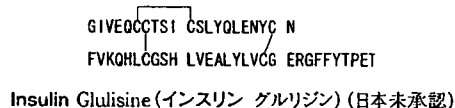
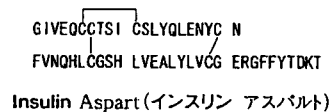
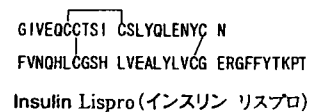
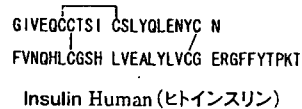
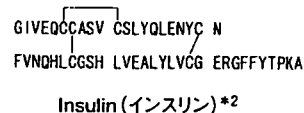
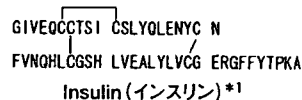


図1 インスリン類を示すステム「Insulin」を持つJAN収載品目

ヒトインスリンと異なるアミノ酸残基を赤字で示す

*1ブタ由来インスリン

*2ウシ由来インスリン

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

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

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

現在日本では、ブタやウシに由来するインスリン製剤は販売されていない。

(2) 遺伝子組換え型ヒトインスリンおよびインスリンアナログ

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

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

表1 インスリン製剤の作用時間/持続性による分類および主な医薬品名(製剤)

なし	超速効型インスリンアナログ注射液 ^{*)} インスリンリスプロ注射液 ^{*)}
インスリン注射液 ^{*)} Insulin Injection 中性インスリン注射液 ^{*)} Insulin Injection, Neutral	ヒトインスリン注射液 ^{*)} 生合成ヒト中性インスリン注射液 ^{*)}
無晶性インスリン亜鉛水性懸濁注射液 ^{*)} Amorphous Insulin Zinc Injection (Aqueous Suspension)	なし
インスリン亜鉛水性懸濁注射液 ^{*)} Insulin Zinc Injection (Aqueous Suspension)	ヒトイソフェンインスリン水性懸濁注射液 ^{*)} 生合成ヒトイソフェンインスリン水性懸濁注射液 ^{*)}
イソフェンインスリン水性懸濁注射液 ^{*)} Isophane Insulin Injection (Aqueous Suspension)	中間型インスリン リスプロ注射液 ^{*)}
二相性イソフェンインスリン水性懸濁注射液 ^{*)} 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 ^{*)} 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 ^{*)} 二相性プロタミン結晶性インスリンアナログ水性懸濁注射液 ^{*)} インスリンリスプロ混合製剤 ^{*)}
結晶性インスリン亜鉛水性懸濁注射液 ^{*)} 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 ^{*)} Insulin Zinc Protamine Injection (Aqueous Suspension)	なし
なし	インスリン グラルギン注射液 ^{*)}

^{*)}日局収載, ^{*)}JAN収載, ^{*)}インスリン アスパルト製剤, ^{*)}インスリン リスプロ製剤, ^{*)}ヒトインスリン製剤, ^{*)}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



STEMを知られば薬がわかる



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

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

インスリン グルリジンは、B鎖29番目のリジンがグルタミン酸に置換され、B鎖3番目のアスパラギンがリジンに置換されたインスリンアナログである。この置換によって自己会合が抑えられ、インスリン リスプロやインスリン アルバルトと同様に、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

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 Sonermin Tasonermin
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 Liaternin 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 LPEDGGSGAF PPGHFKDPKR LYCKNGGFFL RIHPDGRVDG
VREKSDPHIK LQLQAEER6V VS1KGVCANR YLAMKEDGRL LASKCVTDEC
FFFERLESAN YNTYRSRKYT SWYVALKRTG QYKLGSKTGP GOKAILFLPM
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-



ステムを知られば薬がわかる



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

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

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

(3)「-plermin」：血小板由来成長因子類

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

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

(4)「-sermin」：インスリン様成長因子類

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



Mecasermin(メカセルミン)

図3 IGF類を示すステム「-sermin」を持つ日本承認医薬品

で産生され、骨成長促進作用、細胞増殖促進作用、インスリン様作用を示す。

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

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

(5)「-otermin」：骨形成因子類

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

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

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

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

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

「-tide」：ペプチド／糖ペプチド

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

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

SLRRSSCFGG RMDRIGAQSG LGCNSFRY

Carperitide(カルペリチド)

SVSEIQLMHN LGKHLNSMER VEWLRKQLQD VHNF

Teriparatide(テリパラチド)

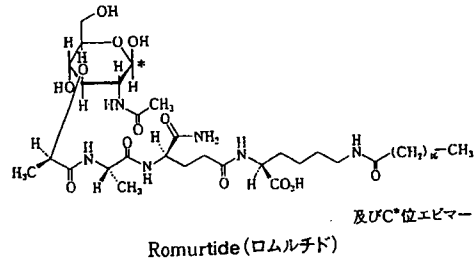
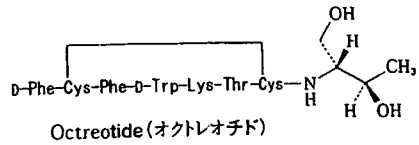
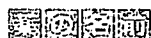


図4 ペプチド／糖ペプチドを示すステム「-tide」を持つ医薬品



ステムを知られば薬がわかる

1199

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

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

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

ソマトスタチンアナログは、ソマトスタチン受容体に結合する。放射性同位元素で標識されたソマトスタチンアナログを用いることにより、ソマトスタチン受容体を高発現する消化管ホルモン産生腫瘍の画像診断が可能となる。オクトレオチドをキレート剤であるDTPA(ジエチレントリアミン五酢酸)を介して¹¹¹Inジウム(¹¹¹In)で標識したIndium(¹¹¹In)Pentetoreotide(ペントレオチド)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を基本骨格としたペプチド性医薬品で、

表3 ペプチド/糖ペプチドを示すステム「-tide」を持つINN収載品目

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
止痢	Lagatide
抗血栓	Eptifibatide ¹
抗ウイルス	Enfuvirtide ¹ , Tifuvirtide
心房性ナトリウム利尿因子様	Anaritide, Neseritide ¹ , Ularitide
強心	Carperitide ²
診断	Betiatide, Bibacpitide, Ceruletide ¹ , Depreotide ¹ , Mertiatide ¹ , Pendetide ¹ , Technetium(^{99m} Tc)apcitide ¹ , Teriparatide ^{1, 2}
消化管出血/抗腫瘍	Edotreotide, Ilatreotide, Lanreotide, Octreotide ^{1, 2} , Pentetreotide ^{1, 2} , Vapreotide
消化管機能改善	Teduglutide
家畜用成長促進	Nosiheptide
腸運動性促進	Ociltide
ホルモン様作用	Semparatide
免疫作用	Almurtide, Delmitide, Disomotide, Edratide, Goralatide, Murabutide, Ovemotide, Pentigetide, Pimelautide, Prezotide Copper Acetate, Rolipoltide, Romurtide ² , Tabilautide, Temurtide, Tiplimotide
成長ホルモン分泌阻害	Pasireotide
カリクレイン阻害	Ecaltantide
神経調節	Ebiratide
消化性潰瘍治療	Sulglicotide, Trileotide
肺胞界面活性作用	Lusupultide, Sinapultide
鎮静作用	Emideltide
パーキンソン病治療	Doreptide, Pareptide
その他	Defibrotide(nucleotide)

¹米国承認, ²日本承認, ³JAN収載

放射線療法による白血球減少症に適應されるが、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。

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

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

表4 日本で承認されている主なペプチド性医薬品とステム

som-	成長ホルモン類	ソマトレリン	9	58
-actide	副腎皮質刺激ホルモン様合成ペプチド	テトラコサクチド	9	62
-tocin	オキシトシン誘導体	オキシトシン	9	63
-pressin	バソプレシン誘導体	バソプレシン, デスマプレシン, フェリプレシン	9	64
-relin	黄体形成ホルモン放出ホルモン誘導体	ゴナドレリン, プセレリン, ゴセレリン, リュープロレリン, ナファレリン	9	65(1)
-morelin	成長ホルモン放出促進ペプチド類	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)



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

1-1-1 Higashi, Tsukuba, Ibaraki 305-8565, Japan

名古屋市立大学大学院薬学研究科

宮田直樹

NAOKI MIYATA

Faculty of Pharmaceutical Sciences, Nagoya City University

はじめに

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

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

「-mestane」:アロマトラーゼ阻害薬

「-rozole」:イミダゾール/トリアゾール系アロマトラーゼ阻害薬

「-bulin」:有糸分裂阻害作用を有するチューブリン結合性抗悪性腫瘍薬

「-platin」:白金錯体系抗悪性腫瘍薬

「-quidar」:キノリン誘導体系多剤耐性阻害薬

「-racil」:ウラシル系抗悪性腫瘍薬

を紹介した。

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

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

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

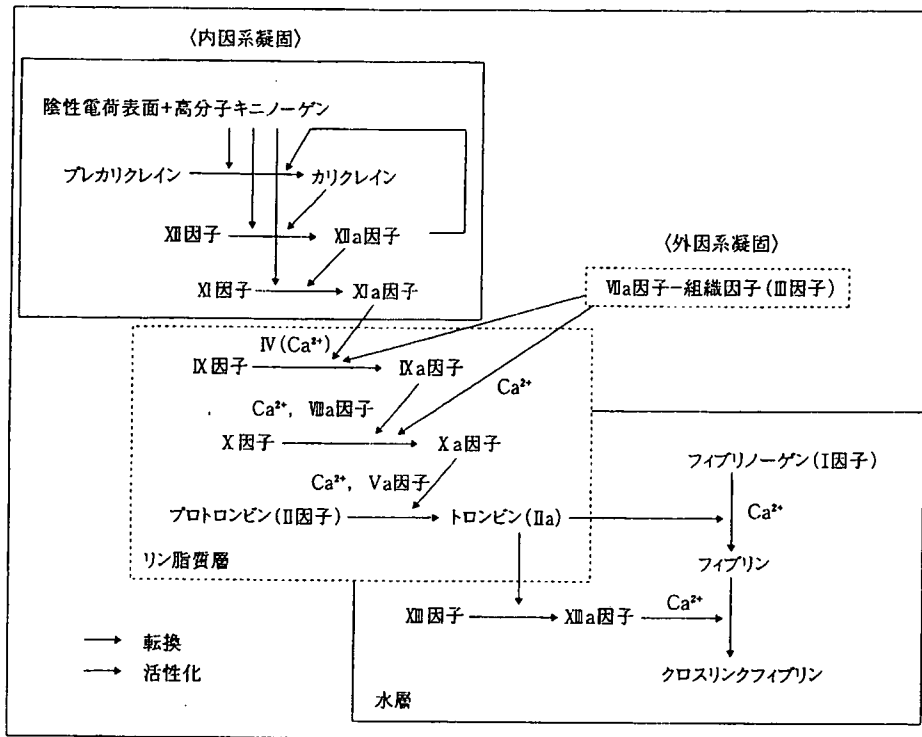


図1 血液凝固カスケード

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Ile153の間が切断されて、GlaドメインおよびEGF様ドメインからなるL鎖とセリンプロテアーゼドメインからなるH鎖がジスルフィド結合で結ばれた2本鎖型の第VIIa因子(図2)に転換される。第VIIa因子は、外因系凝固経路における重要な凝固因子であり、局所の損傷部位で、Ca²⁺存在下、組織因子と複合体を形成し、第IX因子および第X因子を活性化する(図1)。

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

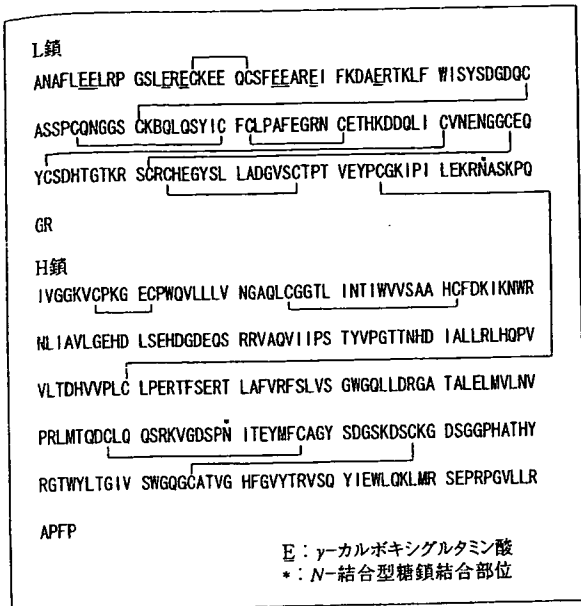


図2 血液凝固第VIIa因子の構造

ヒト第VII因子の遺伝子を導入したベビーハムスター腎臓(BHK)細胞で製造した第VIIa因子である。血友病患者では、急性出血時の止血管理に第VIII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VIII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VIII因子や第IX因子に対するインヒビターを保有する血友病患者でも局所での止血が可能である。エプタコグアルファは、インヒビターを保有する先天性血友病および後天性血友病患者の出血抑制を適応として2000年に承認されている。また、脳内出血への適応拡大について現在臨床試験中である。

(2)「-octocog」：血液凝固第VIII因子

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

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

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

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

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

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

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

(3)「-nonacog」：血液凝固第IX因子

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

第IX因子は、ビタミンK依存性のセリンプロテアーゼ

STEMを知られば薬がわかる



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および局方に収載されているが、INNではない。局方のトロンビンは、ヒトまたはウシの血液から精製したプロトロンビンに、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が収載されているが、JANには未収載である。

Drotrecogin Alfa(Activated)は、遺伝子組換えによりヒト培養細胞株で製造したヒト活性化プロテインCである。ヒトプロテインCは、凝固阻止因子の1つで、分子量約62,000の1本鎖糖タンパク質として肝臓で合成された後、トロンビン-トロンボモジュリン複合体により切断され、ジスルフィド結合で結ばれた2本鎖型の活性化プロテインCが生成される。活性化プロテインCは、セリンプロテアーゼで、第Va因子と第VIIa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は内皮細胞が産生する276個のアミノ酸残基からなる分子量約38,000の1本鎖の糖タンパク質で、第VIIa因子-組織因子複合体および第Xa因子と結合し、外因系血液凝固反応の開始を阻止する。Tifacoginは、TFPIのN末端にAlaが1残基付加しており、糖鎖の結合はない。現在、重症の市中肺炎を対象として米国でフェーズIII臨床試験中である。

Taneptacogin Alfaは、臨床開発されていない。



「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

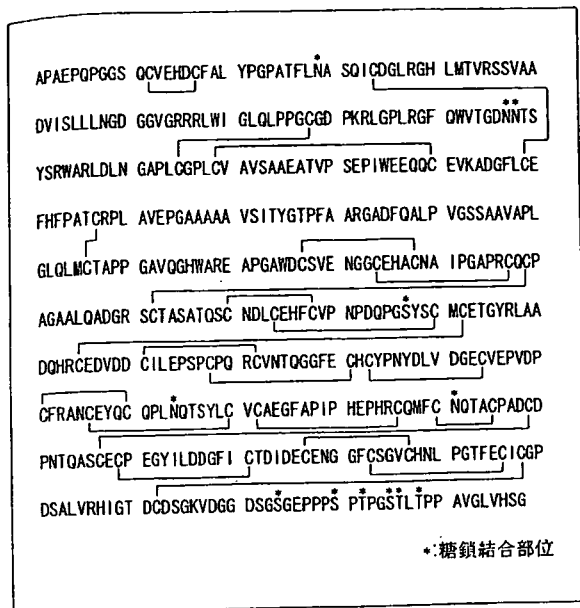


図3 Thrombomodulin Alfa(トロンボモデュリン アルファ)
(日本未承認)の構造

型の糖タンパク質である。トロンボモジュリンは、トロンピンが関与する血液凝固反応系の調節因子で、トロンピンと結合し、トロンピ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、トロンピン-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、アンチトロンピンIII(ステム97参照)のトロンピン阻害作用を促進する働きもある。

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



「Antithrombin」: アンチトロンピン類

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



STEMを知れば薬がわかる



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STEMを持つ医薬品として、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STEM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、

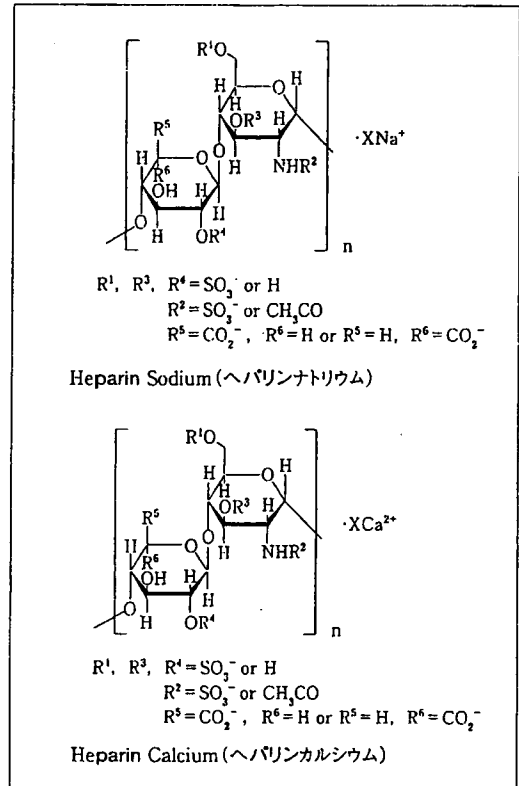


図4 STEM「-parin」を持つヘパリン医薬品

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)。

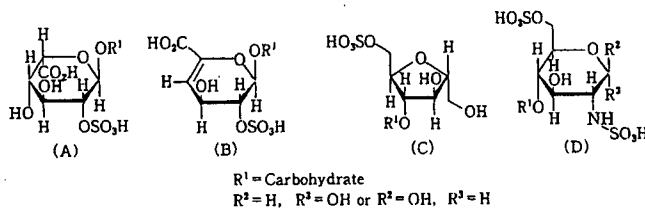
Dalteparin Sodium(ダルテパリンナトリウム)は、ヘパリンナトリウムを亜硝酸で分解して得られる低分子量ヘパリンナトリウム(平均分子量5,600~6,400)で、血液体外循環時の灌流血液の凝固防止およびDIC治療薬に適用されており、今後日局への収載が予定されている。ダルテパリンナトリウムは、欧州や米国でも販売されている(EP収載)。

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、STEM「-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	主成分	分子量	平均分子量	糖鎖	特徴
Dalteparin Sodium	亜硝酸	5,600~6,400 (6,000)	2.0~2.5	A	C
Nindolteparin 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
Lepirudin Sodium	亜硝酸	3,150~5,150 (4,150)	2.1	A	C
Cetroparin Sodium	亜硝酸イソアミル	70%は10,000以下 (5,000~7,000)	2~2.5	A	C
Nyctoparin Calcium	亜硝酸	75%は8,000以下 (3,000~5,000)	2	A	6-O-sulfo-structure
Paraparin Sodium	過酸化水素/第二銅塩	4,500~6,500	2.0~2.6	A	D
Tinzaparin Sodium	Flavobacterium heparinum 由来ヘパリナーゼ	5,500~7,500 (6,500)	1.8~2.5	B	D
Binoxaparin 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	過酸化水素/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末端側でトロンピンと結合し、トロンピ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。トロンピンに特異的かつ可逆的に結合し、トロンピン活性を阻害する。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。

システムを知れば薬がわかる

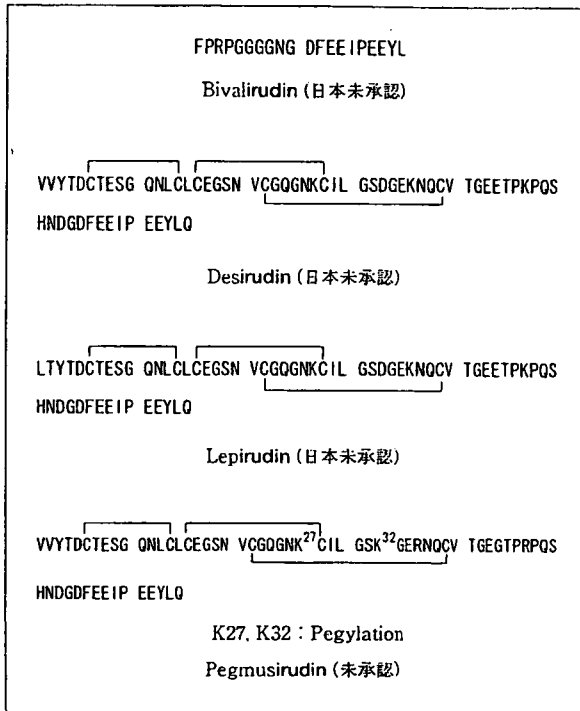


図5 ヒルジン類を示すシステム「-irudin」を持つ医薬品

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システムとして「-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。



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」：ピラゾフリン系リポフラニル誘導体
- 「-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

ミノゲンアクチベーター), 「-teplase」(組織プラスミノゲンアクチベーター), 「-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), 「-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

薬の総論

ステムを知れば薬がわかる

薬の総論

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。

セラバプターゼは、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-アスパラギナーゼは、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-アスパラギンを分解し、アスパ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-アスパラギナーゼに、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、プロウロキナーゼ(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

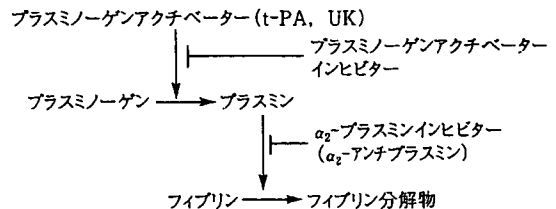


図1 血栓溶解機構

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發揮するが、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。

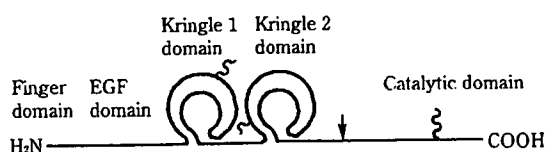


図2 t-PAの構造
 フィンガードメイン：1～43番目
 EGFドメイン：44～91番目
 クリングル1ドメイン：92～173番目
 クリングル2ドメイン：180～261番目
 Catalyticドメイン：276～527番目
 ~~~~~：糖鎖  
 →：プラスミン限定分解部位

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。