

grant-in-aid for Research on Publicly Essential Drugs and Medical Devices from the Japan Health Science Foundation, and a grant-in-aid from the Ministry of Health, Labour, and Welfare of Japan.

References

- Khorasanizadeh S, Rastinejad F. Nuclear-receptor interactions on DNA-response elements. *Trends Biochem Sci.* 2001;26:384-390.
- Makishima M, Okamoto AY, Repa JJ, Tu H, Learned RM, Luk A, et al. Identification of a nuclear receptor for bile acids. *Science.* 1999;284:1362-1365.
- Parks DJ, Blanchard SG, Bledsoe RK, Chandra G, Consler TG, Kliewer SA, et al. Bile acids: natural ligands for an orphan nuclear receptor. *Science.* 1999;284:1365-1368.
- Wang H, Chen J, Hollister K, Sowers LC, Forman BM. Endogenous bile acids are ligands for the nuclear receptor FXR/BAR. *Mol Cell.* 1999;3:543-553.
- Sinal CJ, Tohkin M, Miyata M, Ward JM, Lambert G, Gonzalez FJ. Targeted disruption of the nuclear receptor FXR/BAR impairs bile acid and lipid homeostasis. *Cell.* 2000;102:731-744.
- Maloney PR, Parks DJ, Haffner CD, Fivush AM, Chandra G, Plunket KD, et al. Identification of a chemical tool for the orphan nuclear receptor FXR. *J Med Chem.* 2000;43:2971-2974.
- Liu Y, Binz J, Numerick MJ, Dennis S, Luo G, Desai B, et al. Hepatoprotection by the farnesoid X receptor agonist GW4064 in rat models of intra- and extrahepatic cholestasis. *J Clin Invest.* 2003;112:1678-1687.
- Zhang Y, Lee FY, Barrera G, Lee H, Vales C, Gonzalez FJ, et al. Action of the nuclear receptor FXR improves hyperglycemia and hyperlipidemia in diabetic mice. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006;103:1006-1011.
- Inagaki T, Moschetta A, Lee Y-K, Peng L, Zhao G, Downes M, et al. Regulation of antibacterial defense in the small intestine by the nuclear bile acid receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006;103:3920-3925.
- Cui J, Huang L, Zhao A, Lew J-L, Yu J, Sahoo S, et al. Guggulsterone is a farnesoid X receptor antagonist in coactivator association assays but acts to enhance transcription of bile salt export pump. *J Biol Chem.* 2003;278:10214-10220.
- Dussault I, Beard R, Lin M, Hollister K, Chen J, Xiao JH, et al. Identification of gene-selective modulators of the bile acid receptor FXR. *J Biol Chem.* 2003;278:7027-7033.
- Suzuki T, Nishimaki-Mogami T, Kawai H, Kobayashi T, Shinozaki Y, Sato Y, et al. Screening of novel nuclear receptor agonists by a convenient reporter gene assay system using green fluorescent protein derivatives. *Phytomedicine.* 2006;13:401-411.
- Asakawa Y. Chemical constituents of hepaticae. In: Herz W, Grisebach H, Kirby WG, editors. *Progress in the chemistry of organic natural products*, Vol. 42, Wien: Spriger; 1982, p. 1-285.
- Asakawa Y. Biologically active terpenoids and aromatic compounds from liverworts and inedible mushroom *Cryptoporus volvatus*. In: Colegate SM, Molyneux RJ, editors. *Bioactive natural products: detection, isolation, and structural determination*. Florida: CRC Press; 1993, p. 319-347.
- Mi L-Z, Devarakonda S, Harp JM, Han Q, Pellicciari R, Willson TM, et al. Structural basis for bile acid binding and activation of the nuclear receptor FXR. *Mol Cell.* 2003;11:1093-1100.
- Lew JL, Zhao A, Yu J, De Pedro N, Peláez F, Wright SD, et al. The farnesoid X receptor controls gene expression in a ligand- and promoter-selective fashion. *J Biol Chem.* 2004;279:8856-8861.
- Gupta S, Stravitz RT, Dent P, Hylemon PB. Down-regulation of cholesterol 7 α -hydroxylase (*CYP7A1*) gene expression by bile acids in primary rat hepatocytes is mediated by the c-Jun N-terminal kinase pathway. *J Biol Chem.* 2001;276:15816-15822.
- Staudinger JL, Goodwin B, Jones SA, Hawkins-Brown D, MacKenzie KI, LaTour A, et al. The nuclear receptor PXR is a lithocholic acid sensor that protects against liver toxicity. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2001;98:3369-3374.
- Asakawa Y. Recent advances in phytochemistry of bryophytes-acetogenins, terpenoids and bis(biphenyl)s from selected Japanese, Taiwanese, New Zealand, Argentinean and European liverworts. *Phytochemistry.* 2001;56:297-312.
- Qiao L, Han SI, Fang Y, Park JS, Gupta S, Gilfor D, et al. Bile acid regulation of C/EBP β , CREB, and c-Jun function, via the extracellular signal-regulated kinase and c-Jun NH $_2$ -terminal kinase pathways, modulates the apoptotic response of hepatocytes. *Mol Cell Biol.* 2003;23:3052-3066.
- Fischer S, Beuers U, Spengler U, Zwiebel FM, Koebe HG. Hepatic levels of bile acids in end-stage chronic cholestatic liver disease. *Clin Chim Acta.* 1996;251:173-186.
- Javitt NB. Cholestasis in rats induced by tauroolithocholate. *Nature.* 1966;210:1262-1263.
- Kodera Y, Takeyama K, Murayama A, Suzuwa M, Masuhiro Y, Kato S. Ligand type-specific interactions of peroxisome proliferator-activated receptor gamma with transcriptional coactivators. *J Biol Chem.* 2000;275:33201-33204.
- Shang Y, Brown M. Molecular determinants for the tissue specificity of SERMs. *Science.* 2002;295:2465-2468.
- Modica S, Moschetta A. Nuclear bile acid receptor FXR as pharmacological target: are we there yet? *FEBS Lett.* 2006;580:5492-5499.
- Cariou B, Staels B. FXR: A promising target for the metabolic syndrome? *Trends Pharmacol Sci.* 2007;28:236-243.



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28回

国立医薬品食品衛生研究所

蜂須賀暁子, 川崎ナナ, 内田恵理子

AKIKO HACHISUKA, 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27回(本誌2008年10月号)では、心筋の興奮および伝導に影響を与える医薬品を示すステムとして

「-afenone」: プロパフェノン系抗不整脈薬

「-aj-」: アジマリン系抗不整脈薬

「-cain-」: プロカインアミド系およびリドカイン系のクラスI抗不整脈薬

「-ilide」: セマチリド系クラスIII抗不整脈薬

「-isomide」: ジソピラミド系抗不整脈薬

「-kalant」: カリウムチャネル拮抗薬

を紹介した。

今回は、生物薬品のステムの補足説明として、放射性医薬品の命名法とポリエチレングリコール結合(PEG化)医薬品の命名法について紹介する。

補足 「核種」: 放射性医薬品

放射性医薬品とは、放射性同位元素(radioisotope, RI)

を構成元素にもつ非密封の医薬品である。法的には、薬事法第2条第1項に規定される医薬品で、かつ、原子力基本法第3条第5号に規定される放射線を放出するものである。体内に投与される放射性医薬品は日本薬局方および放射性医薬品基準(放薬基)に収載される。

放射性同位元素は、構造が不安定なため時間とともに放射線を放出して壊変していく核種(nuclide)である。核種とは、原子核を構成する陽子と中性子の数と結合エネルギーの状態で規定される個々の原子核のことで、陽子数と中性子数とを足した質量数を、元素記号の左肩に記入して表示する(例: ^{99m}Tc)。陽子数と中性子数がともに同じで、エネルギー準位が異なるような核異性体が存在するときは、エネルギー準位が高い準安定状態(metastable state)の核種を質量数の後にmを付して表す(例: ^{99m}Tc)。

放射線を出す能力である放射能が、半分になるまでの時間を半減期と呼ぶ。放射線とは、一般的には電離作用(原子の軌道電子をはじき飛ばして電離させる作用)を有する高いエネルギーをもった電磁波や粒子線のことを指し、表1のように分類される。

薬の名前

ステムを知れば薬がわかる

第28回

発現するCD20を標的にしたマウスIgG1に、キレート剤チウキセタンを結合させ、⁹⁰Yで標識した薬剤である。CD20陽性の再発・難治性の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫、マントル細胞リンパ腫の治療に用いられる。本剤の作用機作は、同じくCD20を標的にしたキメラ抗体であるリツキシマブ(rituximab)と同様に、CD20に結合し、アポトーシスの誘発および⁹⁰Yからのβ線放出により細胞障害を誘発することにある。2002年2月に米国で承認され、2008年1月に生物薬品の治療用放射性医薬品として、日本で初めて承認され、2008年8月より販売が開始された。

その他、USANには、Yttrium Y 90 tacatuzumab tetraxetan, Yttrium Y 90 epratuzumab tetraxetan, Yttrium Y 90 labetuzumab tetraxetanの3品目が収載されている。

④¹²⁵I 標識放射性医薬品

¹²⁵I は半減期8.04日のβ線およびγ線放出核種である。治療に利用されるβ線の最大エネルギーは、0.606 MeVであり、γ線も放出するため、治療と同時にイメージングが可能である。

生物薬品としては、Iodine I 131 tositumomabが米国で使用されている。本剤は、イットリウム(⁹⁰Y)イブリツモマブチウキセタンと同様に、Bリンパ球に発現するCD20を標的にしたマウスIgG2aλで、¹²⁵I 標識した薬剤であり、B細胞性非ホジキンリンパ腫の治療薬である。2003年にFDAで承認されたが、わが国では未承認である。

(2)放射性アルブミン医薬品

日本で承認されている放射性アルブミン医薬品を表6に示す。これらはすべて診断用であり、一般名称の後に核種を明記する。

補足
2

「peg-」「-pegol」: PEG化医薬品

接頭語「peg-」、および2語式で追加された「-pegol」は、PEG(ポリエチレングリコール)が共有結合していることを表す。PEGは非毒性・非免疫原性の親水性化合物であり、タンパク質などにPEGが共有結合(PEGylation)すると、タンパク質分子の静電的性質、高次構造および親水性などの物理的・化学的性質が変化し、溶解性や安

表6 放射性アルブミン医薬品

JAN	核種	使用目的
Galactosyl Human Serum Albumin Diethylenetriaminepentaacetic Acid Technetium (^{99m} Tc) ガラクトシル人血清アルブミンジエチレントリアミン五酢酸テクネチウム(^{99m} Tc)	^{99m} Tc	肝臓の機能および形態の診断
Technetium (^{99m} Tc) Labelled Macroaggregated Human Serum Albumin Injection テクネチウム大凝集ヒト血清アルブミン(^{99m} Tc)注射液	^{99m} Tc	肺血流分布異常部位の診断
Technetium (^{99m} Tc) Human Serum Albumin Injection テクネチウムヒト血清アルブミン(^{99m} Tc)注射液	^{99m} Tc	心疾患の診断
Human Serum Albumin Diethylenetriaminepentaacetic Acid Technetium (^{99m} Tc) Injection ヒト血清アルブミンジエチレントリアミン五酢酸テクネチウム(^{99m} Tc)注射液	^{99m} Tc	各種臓器・部位の血行動態および血管性病変の診断
Iodinated (¹²⁵ I) Human Serum Albumin Injection ヨウ化ヒト血清アルブミン(¹²⁵ I)注射液	¹²⁵ I	循環血漿量・循環血流量・血液循環時間・心拍出量診断薬

定性が向上する。タンパク質性医薬品の開発においては、血中半減期の延長、タンパク質分解酵素からの保護あるいは腎排泄の減少などによる投与回数の低減や、免疫原性の低下を目的としてPEG化が検討されている。

タンパク質性医薬品のPEG化は70年代から導入が検討され、米国では1990年に最初のPEG化タンパク質性医薬品が承認された。PEG化タンパク質開発初期は、活性化させたPEGをLysやHis残基などのアミノ酸に化学的に結合させる方法が一般的であったが、その生成物は結合位置と結合数が異なるアイソフォームの混合物であり、物理化学的、生物学的性質や薬剤学的性質が変動するなどの問題があった。現在では、部位特異的突然変異誘発法による活性アミノ酸の誘導や活性中心からのLys残基の除去、ならびにジスルフィド結合間にPEG化分子を導入する方法など、PEG化の位置と結合数を制御する方法が開発されている。また、トランスグルタミナーゼを用いてアミノ基を有するPEGをGln残基に導入する方法や、シアリルトランスフェラーゼを用いて、PEG化シアリ酸をSerまたはThr残基に結合しているO結合型糖鎖に導入する方法(GlycoPEGylation)なども開発されている。

名称に「peg-」または「-pegol」を含む医薬品を表7にまとめた。現在、日本では、ペグインターフェロンアルファ-2a(Peginterferon Alfa-2a)、ペグインターフェロンアルファ-2b(Peginterferon Alfa-2b)およびペグビソマント(Pegvisomant)が使用されている。米国では、

表7 PEG化医薬品

	ステム	由来タンパク質	臨床作用	承認状況	掲載号
Pegacaristim	コロニー刺激因子類 -stim	血小板増殖因子	急性骨髄性白血病他		22(13)
Pegfilgrastim	顆粒球コロニー刺激因子類 -grastim	顆粒球コロニー刺激因子類縁体	好中球減少症	米国(2002)	22(13)
Pegnartograstim	顆粒球コロニー刺激因子類 -grastim	顆粒球コロニー刺激因子類縁体	好中球減少症		22(13)
Pegorgotein		SOD			24(1)
Pegademase	酵素 -ase	アデノシンデアミナーゼ	先天性アデノシンデアミナーゼ欠損症	米国(1990)	24(4)
Pegaspargase	酵素 -ase	アスパラギナーゼ	急性白血病	米国(1994)	24(4)
Pegvisomant ベグビソマント	成長ホルモン類 -som-	成長ホルモン類縁体	先端巨大症	日本(2007) 米国(2003)	23(4)
Pegmusirudin	ヒルジン類 -irudin	ヒルジン類縁体	血管グラフト閉塞		23(11)
Peginterferon Alfa-2a ベグインターフェロン アルファ-2a	インターフェロン類 interferon	インターフェロンアルファ-2a	C型慢性肝炎	日本(2003) 米国(2002)	22(13)
Peginterferon Alfa-2b ベグインターフェロン アルファ-2b	インターフェロン類 interferon	インターフェロンアルファ-2b	C型慢性肝炎	日本(2004) 米国(2001)	22(13)
Pegaldesleukin	インターロイキン-2類 -leukin	IL-2 類縁体	胃がん, 悪性黒色腫		22(13)
Enlimomab pegol	マウス抗体/免疫調節 -limomab	抗CD54抗体/IgG融合体	免疫抑制剤		23(2)*
Certolizumab Pegol セルトリズマブ ベゴル	ヒト抗体/免疫調節 -lizumab	抗TNF α 抗体/IgG 融合体(Fab')	クローン病	JAN(2008) 米国(2008)	23(2)*
Pegsunercept	TNF α 受容体 -nercept	TNF α 受容体-1	リウマチ		23(2)*
Methoxy Polyethylene Glycol-Epoetin Beta	エリスロポエチン類 -poetin	エリスロポエチン	腎性貧血	米国(2007)	22(13)*

*ステムの解説のみ

これら3品目に加えて、セルトリズマブ ベゴル (Certolizumab Pegol), Pegfilgrastim, Pegaspargase およびPegademaseが承認されている。INNには他に、Pegacaristim, Pegnartograstim, Pegorgotein, Pegmusirudin, Enlimomab PegolおよびPegsunerceptが記載されている。米国で承認されているMethoxy Polyethylene Glycol-Epoetin Betaの名称には「peg」も「pegol」も含まれていないが、PEG化タンパク質性医薬品である。以下に、先の号(本誌, 22(13)および23(2))で解説できなかったセルトリズマブ ベゴル, Enlimomab pegol, pegsunercept, Methoxy Polyethylene Glycol-Epoetin Betaについて解説する。

セルトリズマブ ベゴルは、大腸菌から産生される、ヒト腫瘍壊死因子 α (TNF α)を認識するヒト化抗体のFab'断片に、分子量約40,000のPEGが1分子結合したPEG化抗体医薬品である。米国では、クローン病治療薬として2008年4月に承認されている。わが国では、2008

年9月にJANに記載された。

Enlimomab pegolはヒトCD54(ICAM-1)を認識するマウス抗体に、PEGが結合した分子である。免疫抑制剤として開発中である。

Pegsunerceptは、遺伝子組換え型可溶性TNF α 受容体-1にPEGが結合した分子である。

Methoxy Polyethylene Glycol-Epoetin Betaは、ヒトエリスロポエチンと同一アミノ酸配列をもつタンパク質のN末端もしくはLys残基に、分子量約30,000のメトキシポリエチレングリコールブタン酸が結合したPEG化糖タンパク質である。

以上、今回は、生物薬品の補足説明として、放射性医薬品およびPEG化医薬品を紹介した。最後に、これまで紹介した生物薬品のステムと、承認されている医薬品を表8にまとめた。

薬の名前

ステムを知れば薬がわかる

第29回

表8 生物薬品類のステム一覧(掲載回数)

分類は生物薬品類のINNに関する最新の資料に従った。一部、掲載時とステムの定義の変更、ステム(サブステム)の追加を行った。

No	ステム	定義	日本で承認されている主な生物薬品。太字は日局収載品(塩、水和物などが日局収載品の場合を含む)を示す。掲載後の承認品目を*1で、販売中止品目を*2で示す。名称中、Genetical Recombination(遺伝子組換え)は省略した。	掲載回数	掲載巻号年 ページ (通ページ)
1	-stim	コロニー刺激因子類		5	Vol. 22, No.13(2006)92(2484)
2	-grastim	顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)類	Lenograstim(レノグラスタム), Filgrastim(フィルグラスタム), Nartograstim(ナルトグラスタム)	5	Vol. 22, No.13(2006)92(2484)
3	-gramostim	顆粒球マクロファージコロニー刺激因子(GM-CSF)類	なし	5	Vol. 22, No.13(2006)93(2485)
4	-mostim	マクロファージコロニー刺激因子(M-CSF)類	Mirimostim(ミリモスタム)	5	Vol. 22, No.13(2006)93(2485)
5	-plestim	インターロイキン-3(IL-3; multi-CSF)類	なし	5	Vol. 22, No.13(2006)94(2486)
6	-distim	2種類のコロニー刺激因子の融合タンパク質類	なし	5	Vol. 22, No.13(2006)94(2486)
7	-stim	その他のコロニー刺激因子類	なし	5	Vol. 22, No.13(2006)94(2486)
8	-kin	インターロイキン類	No.9-21参照	5	Vol. 22, No.13(2006)94(2486)
9	-nakin	インターロイキン-1(IL-1)類	なし	5	Vol. 22, No.13(2006)92(2484)
10	-onakin	インターロイキン-1 α (IL-1 α)類	なし	5	Vol. 22, No.13(2006)92(2484)
11	-benakin	インターロイキン-1 β (IL-1 β)類	なし	5	Vol. 22, No.13(2006)92(2484)
12	-leukin	インターロイキン-2(IL-2)類	Celmoieukin(セルモロイキン), Tecleleukin(テセロイキン)	5	Vol. 22, No.13(2006)95(2487)
13	-trakin	インターロイキン-4(IL-4)類	なし	5	Vol. 22, No.13(2006)92(2484)
14	-exakin	インターロイキン-6(IL-6)類	なし	5	Vol. 22, No.13(2006)92(2484)
15	-octakin	インターロイキン-8(IL-8)類	なし	5	Vol. 22, No.13(2006)92(2484)
16	-decakin	インターロイキン-10(IL-10)類	なし	5	Vol. 22, No.13(2006)92(2484)
17	-elvekin	インターロイキン-11(IL-11)類	なし	5	Vol. 22, No.13(2006)95(2487)
18	-dodekin	インターロイキン-12(IL-12)類	なし	5	Vol. 22, No.13(2006)92(2484)
19	-tredekin	インターロイキン-13(IL-13)類	なし	5	Vol. 22, No.13(2006)92(2484)
20	-octadekin	インターロイキン-18(IL-18)類	なし	5	Vol. 22, No.13(2006)92(2484)
21	-neurin	ニューロトロピン(IL-78)	なし	5	Vol. 22, No.13(2006)92(2484)
22	-kinra	インターロイキン受容体拮抗薬	No.23, 24参照		
23	-nakinra	インターロイキン-1(IL-1)受容体拮抗薬	なし	5	Vol. 22, No.13(2006)95(2487)
24	-trakina	インターロイキン-4(IL-4)受容体拮抗薬	なし	5	Vol. 22, No.13(2006)92(2484)
25	interferon	インターフェロン類	No.26-28参照	5	Vol. 22, No.13(2006)96(2488)
26	interferon alfa	インターフェロンアルファ類	Interferon Alfa(NAMALWA)(インターフェロン アルファ(NAMALWA)), Interferon Alfa(BALL-1)(インターフェロン アルファ(BALL-1)), Interferon Alfa-2a(インターフェロン アルファ-2a), Interferon Alfa-2b(インターフェロン アルファ-2b), Interferon Alfacon-1(インターフェロン アルファコン-1), Peginterferon Alfa-2a(ペグインターフェロン アルファ-2a), Peginterferon Alfa-2b(ペグインターフェロン アルファ-2b)	5	Vol. 22, No.13(2006)96(2488)
27	interferon beta	インターフェロンベータ類	Interferon Beta(インターフェロン ベータ), Interferon Beta-1a(インターフェロン ベータ-1a), Interferon Beta-1b(インターフェロン ベータ-1b)	5	Vol. 22, No.13(2006)97(2489)
28	interferon gamma	インターフェロンガンマ類	Interferon Gamma-1a(インターフェロンガンマ-1a), Interferon Gamma-n1(インターフェロンガンマ-n1)	5	Vol. 22, No.13(2006)98(2490)
29	-poetin	エリスロポエチン類	Epoetin Alfa(エポエチン アルファ), Epoetin Beta(エポエチン ベータ), Darbeoetin Alfa(ダルベポエチン アルファ) ¹⁾	5	Vol. 22, No.13(2006)98(2490)
30	-mab	モノクローナル抗体類	No.31-38参照	7	Vol. 23, No.2(2007)81(283)
31	-omab	マウスモノクローナル抗体類	Ibiritumomab Tiuxetan(イブリットモマブ チウキセタン) ¹⁾	7	Vol. 23, No.2(2007)83(285)

No	ステム	定義	日本で承認されている主な生物薬品。太字は日局収載品(塩、水和物などが日局収載品の場合を含む)を示す。掲載後の承認品目を*1で、販売中止品目を*2で示す。名称中、Genetical Recombination(遺伝子組換え)は省略した。	連載回数	掲載巻号年 ページ (通ページ)
32	-ximab	キメラモノクローナル抗体類	Basiliximab(バシリキシマブ), Infliximab(インフリキシマブ), Rituximab(リツキシマブ), Cetuximab(セツキシマブ)*	7	Vol. 23, No.2(2007)83(285)
33	-zumab	ヒト化モノクローナル抗体類	Gemtuzumab Ozogamicin(ゲムツズマブオゾガマイシン), Palivizumab(パリーブズマブ), Tocilizumab(トシリズマブ), Trastuzumab(トラスツズマブ), Bevacizumab(ベバシズマブ)*	7	Vol. 23, No. 2(2007)84(286)
34	-umab	ヒトモノクローナル抗体類	Adalimumab(アダリムマブ)*	7	Vol. 23, No. 2(2007)85(287)
35	-amab	ラットモノクローナル抗体類	なし	7	Vol. 23, No. 2(2007)83(285)
36	-emab	ハムスターモノクローナル抗体類	なし	7	Vol. 23, No. 2(2007)83(285)
37	-imab	霊長類モノクローナル抗体類	なし	7	Vol. 23, No. 2(2007)83(285)
38	-axomab	ラット・マウスハイブリッドモノクローナル抗体類	なし	7	Vol. 23, No. 2(2007)83(285)
39	-cept	受容体分子類	No.40-46参照	7	Vol. 23, No. 2(2007)85(287)
40	-lefacept	リンパ球機能関連抗原3(LFA-3)類	なし	7	Vol. 23, No. 2(2007)86(288)
41	-cocept	補体受容体類	なし	7	Vol. 23, No. 2(2007)87(289)
42	-farcept	インターフェロン受容体類	なし	7	Vol. 23, No. 2(2007)87(289)
43	-vircept	抗ウイルス受容体類	なし	7	Vol. 23, No. 2(2007)87(289)
44	-bercept	血管内皮成長因子(VEGF)受容体類	なし	7	Vol. 23, No. 2(2007)87(289)
45	-tacept	細胞傷害性Tリンパ球関連抗原-4(CTLA-4)類	なし	7	Vol. 23, No. 2(2007)87(289)
46	-nacept	インターロイキン-1受容体類	なし		
47	-nercept	TNF- α 阻害薬	Etanercept(エタネルセプト)	7	Vol. 23, No. 2(2007)86(288)
48	som-	成長ホルモン(GH)および成長ホルモン関連薬	Somatropin(ソマトロピン), Somatrem(ソマトレム)*, Somatorelin(ソマトレリン), Pegvisomant(ペグビソマント)*	9	Vol. 23, No. 4(2007)102(660)
49	(-)folitropin	卵巣刺激ホルモン(FSH)類	Follitropin Alfa(ホリトロピン アルファ), Follitropin Beta(フォリトロピン ベータ)	9	Vol. 23, No. 4(2007)103(661)
50	(-)lutropin	黄体形成ホルモン(LH)類	なし	9	Vol. 23, No. 4(2007)103(661)
51	-gonadotropin	性腺刺激ホルモン類	Human Menopausal Gonadotropin(下垂体性性腺刺激ホルモン), Human Chorionic Gonadotropin(絨毛性性腺刺激ホルモン), Serum Gonadotropin(血清性性腺刺激ホルモン)	9	Vol. 23, No. 4(2007)104(662)
52	-actide	副腎皮質刺激ホルモン(ACTH)様合成ペプチド	Tetracosactide(テトラコサクチド)	9	Vol. 23, No. 4(2007)104(662)
53	-tocin	オキシトシン誘導体	Oxytocin(オキシトシン)	9	Vol. 23, No. 4(2007)105(663)
54	-pressin	血管収縮薬およびバソプレシン誘導体	Vasopressin(バソプレシン), Desmopressin(デスマプレシン), Felypressin(フェリプレシン)	9	Vol. 23, No. 4(2007)106(664)
55	-relin	下垂体ホルモン放出促進ペプチド類	No.56-58参照	9	Vol. 23, No. 4(2007)107(665)
56	-relin	黄体形成ホルモン放出ホルモン(LHRH)誘導体	Gonadorelin(ゴナドレリン), Buserelin(ブセレリン), Goserelin(ゴセレリン), Leuprorelin(リュエプロレリン), Nafarelin(ナファレリン)	9	Vol. 23, No. 4(2007)107(665)
		その他の下垂体ホルモン放出促進ペプチド類	Corticotropin(コルチコレリン)	9	Vol. 23, No. 4(2007)108(666)
57	-morelin	成長ホルモン放出促進ペプチド類	Pralmorelin(プラルモレリン)	9	Vol. 23, No. 4(2007)107(665)
58	-tirelin	甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン(TRH)誘導体	Protirelin(プロチレリン), Taltirelin(タルチレリン)	9	Vol. 23, No. 4(2007)108(666)
59	-relix	ホルモン放出抑制ペプチド類	Cetrorelix(セトロレリクス), Ganirelix(ガニレリクス)*	9	Vol. 23, No. 4(2007)109(667)
60	insulin	インスリン類	Insulin(インスリン)*, Insulin Human(ヒトインスリン), Insulin Lispro(インスリン リスプロ), Insulin Aspart(インスリン アスパルト), Insulin Glargine(インスリン グラルギン), Insulin Detemir(インスリン デテミル)*	12	Vol. 23, No. 8(2007)85(1603)
61	-ermin	成長因子類	No.62-70参照	12	Vol. 23, No. 8(2007)88(1606)

薬の名前

ステムを知れば薬がわかる

第28回

No	ステム	定義	日本で承認されている主な生物薬品。太字は日局収載品(塩、水和物などが日局収載品の場合を含む)を示す。掲載後の承認品目を*1で、販売中止品目を*2で示す。名称中、Genetical Recombination(遺伝子組換え)は省略した。	連載回数	掲載巻号年 ページ(通ページ)
62	-bermin	血管内皮成長因子(VEGF)類	なし	12	Vol. 23, No. 8(2007)88(1606)
63	-dermin	上皮成長因子(EGF)類	なし	12	Vol. 23, No. 8(2007)88(1606)
64	-fermin	繊維芽細胞成長因子(FGF)類	Trafermin(トラフェルミン)	12	Vol. 23, No. 8(2007)88(1606)
65	-flermin	白血球増殖阻止因子(LIF)類	なし	12	Vol. 23, No. 8(2007)88(1606)
66	-nermin	腫瘍壊死因子(TNF)類	なし	12	Vol. 23, No. 8(2007)89(1607)
67	-plermin	血小板由来成長因子(PDGF)類	なし	12	Vol. 23, No. 8(2007)90(1608)
68	-sermin	インスリン様成長因子(IGF)類	Mecasermin(メカセルミン)	12	Vol. 23, No. 8(2007)90(1608)
69	-termin	トランスフォーミング成長因子(TGF)類	なし	12	Vol. 23, No. 8(2007)88(1606)
70	-otermin	骨形成因子(BMP)類	なし	12	Vol. 23, No. 8(2007)90(1608)
71	-tide	ペプチド/糖ペプチド	Carperitide(カルペリチド), Teriparatide(テリパラチド), Octreotide(オクトレオチド), Romurtide(ロムルチド)*	12	Vol. 23, No. 8(2007)91(1609)
		ペプチドワクチン	なし	24	Vol. 24, No. 8(2008)108(1610)
72	-cog	血液凝固因子類	No.73-75参照	15	Vol. 23, No.11(2007)94(2188)
73	-eptacog	血液凝固第Ⅴ因子	Eptacog Alfa(Activated)(エプタコグ アルファ(活性型))	15	Vol. 23, No.11(2007)94(2188)
74	-octocog	血液凝固第Ⅷ因子	Octocog Alfa(オクトコグ アルファ), Ruriococog Alfa(ルリオクトコグ アルファ)	15	Vol. 23, No.11(2007)95(2189)
75	-nonacog	血液凝固第Ⅸ因子	なし	15	Vol. 23, No.11(2007)95(2189)
76	-cogin	血液凝固カスケード阻止因子類	なし	15	Vol. 23, No.11(2007)96(2190)
77	thrombo-modulin	トロンボモジュリン類	Thrombomodulin Alfa(トロンボモデュリン アルファ)*	15	Vol. 23, No.11(2007)96(2190)
78	antithrombin	アンチトロンビン類	なし	15	Vol. 23, No.11(2007)97(2191)
79	-parin	ヘパリン類および低分子量ヘパリン	Heparin Sodium(ヘパリンナトリウム), Parnaparin Sodium(パルナパリンナトリウム), Heparin Calcium(ヘパリンカルシウム), Dalteparin Sodium(ダルテパリンナトリウム), Reviparin Sodium(レビパリンナトリウム), Enoxaparin Sodium(エノキサパリンナトリウム)*	15	Vol. 23, No.11(2007)98(2192)
80	-irudin	ヒルジン誘導体	なし	15	Vol. 23, No.11(2007)99(2193)
81	-ase	酵素	No.82-87参照	18	Vol. 24, No. 1(2008)101(101)
82	-ase	タンパク質分解酵素	Kallidinogenase(カリジノゲナーゼ), Serrapeptase(セラペプターゼ), Urokinase(ウロキナーゼ), L-Asparaginase(L-アスパラギナーゼ), Pronase(プロナーゼ), Tisokinase(チソキナーゼ)*	18	Vol. 24, No. 1(2008)101(101)
		その他の酵素(糖加水分解酵素/消化不良改善薬)	β -Galactosidase(Aspergillus)(β -ガラクトシダーゼ(アスペルギルス)), β -Galactosidase(Penicillium)(β -ガラクトシダーゼ(ペニシリウム)), Diastase(ジアスターゼ), Sanactase(サナクターゼ), Tilactase(チラクターゼ)	21	Vol. 24, No. 4(2008)101(651)
		その他の酵素(糖加水分解酵素/リソソーム病治療薬)	Agalsidase Alfa(アガルシダーゼ アルファ), Agalsidase Beta(アガルシダーゼ ベータ), Alglucosidase Alfa(アルグルコシダーゼ アルファ), Alglucerase(アルグルセラゼ), Idursulfase(イデュルスルファゼ), Imiglucerase(イミグルセラゼ), Laronidase(ラロニダーゼ), Galsulfase(ガルスルファゼ)*	21	Vol. 24, No. 4(2008)102(652)
		その他の酵素(核酸分解酵素)	Streptodornase(ストレプトドルナーゼ)*	21	Vol. 24, No. 4(2008)105(655)
		その他の酵素(凝固・線溶系に作用する酵素)	Hemocoagulase(ヘモコアグララーゼ), Streptokinase(ストレプトキナーゼ)*	21	Vol. 24, No. 4(2008)106(656)
83	-uplase	ウロキナーゼ型プラスミノゲンアクチベーター	Nasaruplase(ナサルプラーゼ(細胞培養))*	18	Vol. 24, No. 1(2008)103(103)
84	-teplase	組織プラスミノゲンアクチベーター(t-PA)類	Alteplase(アルテプラーゼ), Montepulse(モンテプラーゼ), Pamiteplase(パミテプラーゼ)	18	Vol. 24, No. 1(2008)103(103)

No	ステム	定義	日本で承認されている主な生物薬品。太字は日局収載品(塩、水和物などが日局収載品の場合を含む)を示す。掲載後の承認品目を*1で、販売中止品目を*2で示す。名称中、Genetical Recombination(遺伝子組換え)は省略した。	連載回	掲載巻号年 ページ (通ページ)
85	-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	なし	18	Vol. 24, No. 1(2008)104(104)
86	-lipase	リパーゼ活性を持つ酵素	なし	18	Vol. 24, No. 1(2008)104(104)
87	-dismase	スーパーオキシドジスムターゼ活性を持つ酵素	なし	18	Vol. 24, No. 1(2008)105(105)
88	-gene	遺伝子治療薬(1語目)	No.89-99参照	24	Vol. 24, No. 8(2008)103(1605)
89	-vec	(2語目)非増殖性ウイルスベクター	なし	24	Vol.24, No. 8(2008)104(1606)
90	-repvec	増殖性ウイルスベクター	なし	24	Vol.24, No. 8(2008)104(1606)
91	-adeno-vec	非増殖性アデノウイルスベクター	なし	24	Vol.24, No. 8(2008)104(1606)
92	-retro-	レトロウイルスベクター	なし	24	Vol.24, No. 8(2008)104(1606)
93	-lenti-	レンチウイルスベクター	なし	24	Vol.24, No. 8(2008)104(1606)
94	-herpa-	ヘルペスウイルスベクター	なし	24	Vol.24, No. 8(2008)104(1606)
95	-vari-	ワクシニアウイルスベクター	なし	24	Vol.24, No. 8(2008)104(1606)
96	-cana-	カナリア痘ウイルスベクター	なし	24	Vol.24, No. 8(2008)104(1606)
97	-morbilli-	パラミクソウイルス科モルビルウイルス属ベクター	なし	24	Vol.24, No. 8(2008)104(1606)
98	-parvo-	アデノ随伴ウイルスベクター	なし	24	Vol.24, No. 8(2008)104(1606)
99	-plasmid	プラスミドベクター	なし	24	Vol.24, No. 8(2008)106(1608)
100	-rsen	アンチセンスオリゴヌクレオチド	なし	24	Vol.24, No. 8(2008)107(1609)

■参考文献

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

放射性医薬品基準

アイソトープ等流通統計2008 社団法人日本アイソトープ協会

*著者紹介

蜂須賀 暁子: 厚生労働省国立医薬品食品衛生研究所代謝生化学部第一室長。放射線取扱主任を務める。

川崎 ナナ: 第5回(本誌2006年12月号)で紹介済。

内田 恵理子: 第5回(本誌2006年12月号)で紹介済。

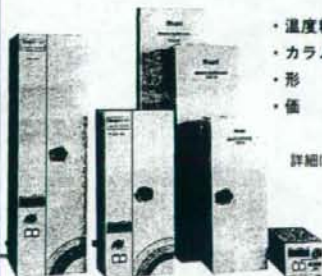
宮田 直樹: 第1回(本誌2006年8月号)で紹介済。

HPLC

高速液体クロマトグラフィー用

カラムヒーター U-620

ニーズに合った豊富な機種からお選び下さい。



- ・温度精度 ±0.1~±0.5℃
- ・カラム長 最大 30~60cm
- ・形状 一体型/分離型
- ・価格 12~24万円

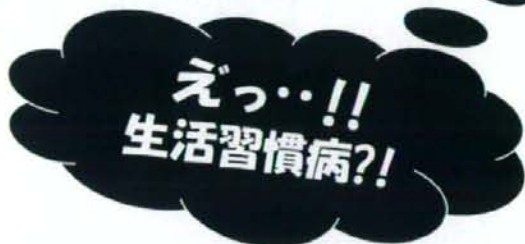
詳細はカタログをご請求下さい。

スガイケミー株式会社

本社 〒641-0043 和歌山県和歌山市字須賀4丁目4番6号
TEL. 073-424-4033 FAX. 073-422-1177
営業部(東京) 〒103-0027 東京都中央区日本橋3-15-5 第2三木ビル
TEL. 03-5202-2471 FAX. 03-5202-2466
(大阪) 〒542-0081 大阪府中央区南船場4丁目3番11号 豊田ビル
TEL. 06-6251-0604(代) FAX. 06-6244-0078
ホームページ <http://www.naxnet.or.jp/sugai.com>

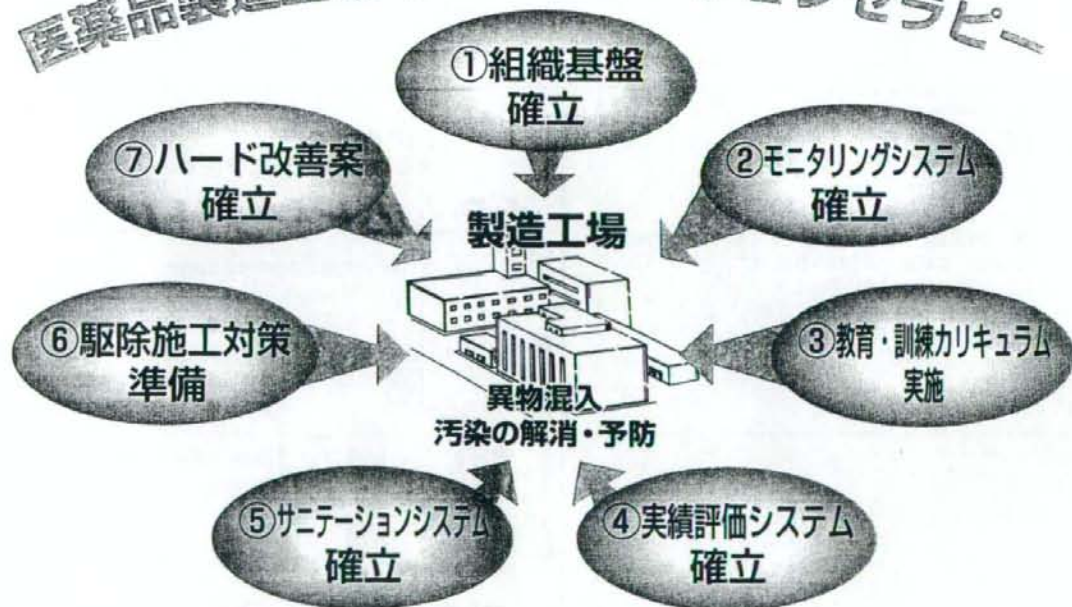
DM資料請求カードNo.78

異物混入・微生物汚染
 (の潜在的危険性)は
『工場の生活習慣病』



の集団アース環境サービスが、総合環境衛生管理システムのスピーディーな対応と総合力で、貴社の品質・生産・コストを支援いたします。

医薬品製造工場のコンビネーションセラピー



アース環境サービス株式会社

〒101-0048 東京都千代田区神田司町2-12-1
 TEL 03-3253-0640/FAX 03-3253-0641
<http://www.earth-kankyo.co.jp/>

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24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

本連載第23回(本誌2008年6月号)では、血糖降下薬を示すステムとして、

「-formin」: フェンホルミン系血糖降下薬

「gli-, -gli-, (gly-)」: 血糖降下薬

「-glitazone」: チアゾリジンジオン系ペルオキシゾーム増殖因子活性化受容体 γ (PPAR γ) 作動薬

「-glitazar」: ペルオキシゾーム増殖因子活性化受容体 γ (PPAR γ) 作動薬(チアゾリジンジオン誘導体以外)

を紹介した。

今回は、生物薬品の第8回目として、遺伝子治療薬、核酸医薬のステムとワクチンのINNについて紹介する。



「-gene」: 遺伝子治療薬

「-gene」は遺伝子治療薬を示す共通のステムである。遺伝子治療とは、目的遺伝子または目的遺伝子を導入した細胞をヒトの体内に投与し、体内で目的遺伝子から発現されるタンパク質等の働きにより疾病を治療する方法

である。遺伝子治療に用いられる遺伝子治療薬は、目的遺伝子とベクター(目的遺伝子を宿主細胞に導入するための運搬体)から構成され、ベクターの種類によりウイルスベクターと非ウイルスベクターに分類される。

ウイルスベクターとは、ウイルスの感染機構を利用して目的遺伝子を細胞に導入するものであり、目的遺伝子を含む組換えウイルスをウイルスベクターという。ウイルスの基本構造は遺伝情報をコードするウイルス核酸(ウイルスゲノム)とそれを包み込むタンパク質の殻(キャプシド)から構成される粒子である(図1)。ウイルスの種類によってはキャプシドの外側にさらに脂質二重膜とウイルスタンパク質からなるエンベロープで覆われている。ウイルスベクターでは、野生型のウイルスゲノムの代わりに、目的遺伝子が組み込まれた組換えウイルスゲノムが粒子内にパッケージされている。遺伝子治療には、ウイルスゲノムからウイルス複製やウイルス粒子形成に関与する遺伝子を除去することにより増殖性を失わせた非増殖性ウイルスベクターが主に使用されるが、がん細胞で選択的に増殖性を示す組換えウイルスベクターを用いる治療法も開発が進められている。

一方、非ウイルスベクターとは、遺伝子導入にウイルスを用いないものを示す。多くの場合、目的遺伝子はプ

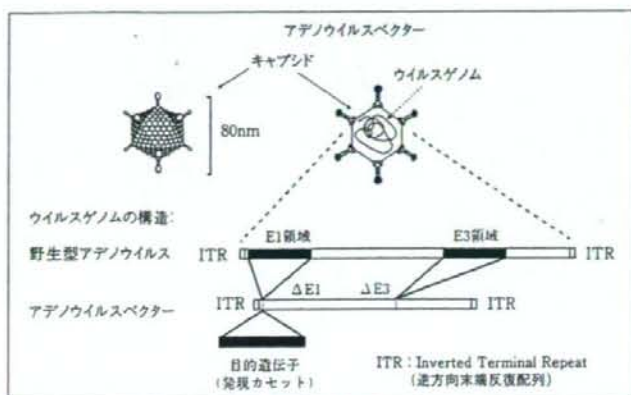


図1 非増殖性アデノウイルスベクターの構造

ラスミドDNA(プラスミドベクター)に組み込まれ、遺伝子導入はプラスミドベクターを単独で投与するNaked DNA法や、カチオン性の脂質やポリマー等の担体を用いて細胞に導入する方法などにより行われる。

遺伝子治療薬のINNの命名法は、2005年に決定された表1に示すルールに基づいて、2語式で命名する。遺伝子治療薬を示すINNの1語目は目的遺伝子について命名する。遺伝子(gene)を表すシステム「-gene」を接尾辞として用い、「-gene」の前には目的遺伝子からの発現産物を特定するための接中辞を置く。目的遺伝子から発現されるタンパク質のサブシステムやほかの生物薬品で用いられているサブシステムがある場合には、そのサブシステム

を利用し、「-gene」との間に母音1文字を挿入して命名する。遺伝子治療薬を示すINNの2語目はベクターについて命名する。非増殖性ウイルスベクターのサブシステムは「-vec」、増殖性ウイルスベクターのサブシステムは「-repvec」である。ウイルスベクターではなく、プラスミドベクターのサブシステムは「-plasmid」である。ウイルスベクターの場合、ウイルスの種類を示すサブシステムを「-vec」または「-repvec」の前に用いて命名する。

(1)「-adenovec」：非増殖性アデノウイルスベクター
「-adenovec」は非増殖性アデノウイルスベクターを示すサブシステムである。アデノウイルスは直鎖二本鎖

表1 遺伝子治療薬の2語式命名法

	接頭辞	接中辞	接尾辞
1語目 (遺伝子部分)	他の名称と区別するために付加 例 Al-, Bet-, Val-	目的遺伝子を特定するためのもの。 他の生物薬品で用いられるサブシステムや遺伝子がコードするタンパク質のサブシステムがあれば用いる 例 -ermin-：増殖因子 -kin-：インターロイキン -lim-：免疫調節 -mul-：同義遺伝子 -tusu-：がん抑制	-(母音1文字) gene 例 -(o)gene
2語目 (ベクター部分)	他の名称と区別するために付加	ウイルスの種類を示すサブシステム 例 -adeno-：アデノウイルス -retro-：レトロウイルス (レンチウイルス以外) -lenti-：レンチウイルス -herpa-：ヘルペスウイルス -vari-：ワクシニアウイルス -cana-：カナリア痘ウイルス -morbilli-：パラミクソウイルス科モルビリウイルス属 -parvo-：アデノ随伴ウイルス	-vec：非増殖性ウイルスベクター -repvec：増殖性ウイルスベクター -plasmid：プラスミドベクター

DNAをゲノムとするウイルスで、キャプシドは約80nmの正二十面体構造をとり、エンベロープを持たない(図1)。風邪の原因ウイルスの1つとして知られ、51の血清型がある。ウイルスベクターには主に5型アデノウイルスが用いられる。ウイルスゲノムは約36kbで、非増殖性アデノウイルスベクターは、ウイルスの複製に必須の初期遺伝子をコードするE1領域が除去されており、通常この領域に目的遺伝子とプロモーター等からなる発現カセットが組み込まれている。導入する遺伝子のサイズを増やすため、E3領域を欠損したベクターも用いられる。アデノウイルスベクターは、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であること、導入した遺伝子は染色体には組み込まれず遺伝子発現は一過性という特徴を持つ。

現在、ウイルスベクターでINNに収載されているものは、Alferminogene Tadenovec、Contusugene Ladenovec、Sitimagene Ceradenovecの3品目であり、いずれも非増殖性アデノウイルス5型ベクターである。

Alferminogene Tadenovecは、血管新生因子であるヒト繊維芽細胞増殖因子4 (FGF-4)を発現するアデノウイルスベクターで、E1領域にサイトメガロウイルス(CMV)プロモーターとFGF-4のcDNA配列が組み込ま

れている。「-fermin-」は繊維芽細胞増殖因子を示すサブシステムである。Alferminogene Tadenovecは、FGF-4を発現することにより、血管新生を促進して虚血の改善を図る遺伝子治療薬であり、冠動脈の虚血性心疾患である再発性狭心症を対象として、米国で第3相臨床試験を実施中である。

Contusugene Ladenovecは、正常型ヒトp53遺伝子を発現するアデノウイルスベクターである。CMVプロモーターとp53遺伝子がE1領域に組み込まれ、E3領域の一部を欠損している。「-tusu-」はがん抑制を示すサブシステムである。p53遺伝子はがん抑制遺伝子で、分子量53,000のp53タンパク質をコードしている。p53タンパク質はアポトーシスを誘導するシグナル伝達経路上で機能している転写因子であり、DNAに修復不能の損傷を受けた細胞ではp53タンパク質の発現により、細胞増殖の停止、アポトーシスの誘導が起こる。多くのがん細胞でp53遺伝子に変異や欠失が認められ、アポトーシスが誘導されにくく化学療法や放射線治療に抵抗性を示す。Contusugene Ladenovecは、正常型p53タンパク質を発現することにより、がん細胞の増殖抑制、アポトーシスの誘導を図る遺伝子治療薬であり、再発頭頸部がんに対する第3相臨床試験をはじめ、各種固形がん、腫瘍(新

医薬品の受託生産に新たな価値を生み出す インテリジェント・ファクトリー 静岡工場

より高い生産力と品質力を求めて!!



- 品質保証体制の強化・生産能力の増強
- 長年培ってきた生産技術力に対応
- ハイレベルな異物混入防止対策
- スピーディーな納期対応



秤量・粉碎・混合・練合・造粒加工・
乾燥・打錠・コーティング・充てん・
カプセル充てん・装栓・包装・表示

医薬部外品・化粧品・食品の受託製造は滋賀工場でも承ります

目黒化工株式会社
http://www.megurokako.co.jp

● 本社・営業部 〒152-0002 東京都港区品川本町2-17-17ニューエナビイビル TEL.03(3714)2202(代)FAX.03(3714)2189
● 営業部 関西駐在所 〒520-2323 滋賀県野洲市三上2195-1 TEL.077(599)6159(代)FAX.077(599)6161
● 静岡工場 〒437-1432 静岡県掛川市上土方工業団地29-27 TEL.0537(74)5670(代)FAX.0537(74)5671
● 滋賀工場 〒520-2323 滋賀県野洲市三上2195-1 TEL.077(588)2331(代)FAX.077(586)0054

DM資料請求カードNo.129

薬の名前

ステムを知れば薬がわかる

第24回

生物)を対象に欧米で臨床開発中である。

Sitimagene Ceradenovecは、ヒト単純ヘルペスウイルスI型チミジンキナーゼ(HSV-TK)を発現するアデノウイルスベクターである。E1領域とE3領域が除去されており、HSV-TK遺伝子とCMVプロモーターが組み込まれている。HSV-TKはウイルス特有のチミジンキナーゼであり、抗ウイルス剤であるガンシクロビル(プロドラッグ)をリン酸化してDNA合成阻害活性を有する毒性物質に変化させる。HSV-TK遺伝子を細胞に導入後、ガンシクロビルを投与すると、HSV-TKを発現する細胞のみ選択的にアポトーシスが誘導される。このようなHSV-TK遺伝子導入とガンシクロビルとの併用療法は自殺遺伝子治療と呼ばれる。Sitimagene Ceradenovecは、手術可能な悪性グリオーマを適応症とする自殺遺伝子治療薬として、2005年に欧州で承認申請されたが、2007年に取り下げとなっている。現在、臨床開発は継続されている。

(2)「-plasmid」：プラスミドベクター

「-plasmid」はプラスミドベクターを示すサブシステムである。プラスミドベクターは、大腸菌などの細菌の中で宿主染色体とは独立して自律複製可能な、プラスミドと呼ばれる染色体外遺伝子を利用して目的遺伝子を導入する。数kbpの小型の環状二本鎖DNAからなり、目的遺伝子のほかに、目的遺伝子の発現調節に関与するプロモーターやpolyA付加シグナル等の調節配列、プラスミドの複製に不可欠の複製起点、プラスミドの選択に用いられる薬剤耐性遺伝子等の配列から構成される(図2)。プラスミドベクターはウイルスベクターに比べて遺伝子導入効率が低く、遺伝子発現も一過性であるが、ウイルスの利用に伴う安全性上の問題点を回避できる遺伝子治療薬として開発されている。

現在、INNにはBeperminogene Perplasmid(ベベルミノゲン ベルプラスミド)、Amolimogene Bepiplasmid、Velimogene Aliplasmidの3品目のプラスミドベクターが記載されている。

ベベルミノゲン ベルプラスミドは、ヒト肝細胞増殖因子(HGF)を発現するプラスミドDNAである。HGF遺伝子の発現はCMVプロモーターにより制御される。「-ermin-」は増殖因子を示すサブシステムである。HGFはさまざまな生理活性を有するが、ベベルミノゲン ベル

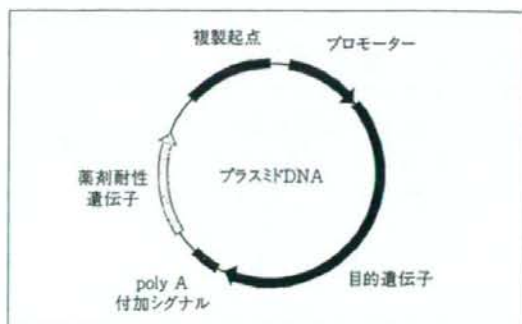


図2 プラスミドベクターの構造(例)

プラスミドは、HGFの血管新生作用により側副血行路を形成して虚血状態の改善を図る遺伝子治療薬であり、naked DNAとして投与される。本品目は日本で開発され、重症虚血肢を有する閉塞性動脈硬化症およびパージャナー病を適応症として、現在日本で承認申請中である。遺伝子治療薬としては日本で初めての承認申請となる。

Amolimogene Bepiplasmidは、ヒトパピローマウイルス16型および18型のE6およびE7遺伝子由来するアミノ酸236残基からなるペプチドのN末端にアミノ酸25残基からなるシグナル配列が結合したハイブリッドペプチドをCMVプロモーターにより発現するプラスミドDNAである。「-lim-」は免疫調節薬を意味するサブシステムである。Amolimogene Bepiplasmidは、ヒトパピローマウイルス抗原を発現することによりパピローマウイルスに対する免疫誘導を図る遺伝子治療薬であり、poly(D, L-lactide-co-glycolide)との複合体として投与される。パピローマウイルス感染により起こる子宮頸部異形成の治療薬として、米国で開発中である。

Velimogene Aliplasmidは、ヒト白血球抗原HLA-B7およびβ2ミクログロブリンをラウスサルコーマウイルス(RSV)プロモーターにより発現するプラスミドDNAであり、免疫調節薬を示すサブシステム「-lim-」を持つ。Velimogene Aliplasmidは、腫瘍内投与により標的がん細胞の表面でHLA-B7とβ2ミクログロブリンを発現して両者によりクラスI主要組織適合抗原複合体(MHC-I抗原)を形成し、細胞障害性T細胞による認識、抗腫瘍免疫の誘導を図る遺伝子治療薬である。カチオン性脂質であるDMRIE/DOPE(N-(2-Hydroxyethyl)-N,N-dimethyl-(2RS)-2,3-bis(tetradecyloxy)propan-1-aminium bromide/dioleoylphosphatidylethanolamine)との複合体として投与される。現在、転移性メラノーマを対象として、米国で臨床開発中である。



「-rsen」：アンチセンスオリゴヌクレオチド

「-rsen」は、アンチセンスオリゴヌクレオチド(anti-sense oligonucleotide)を示すシステムである。アンチセンスオリゴヌクレオチドは、標的タンパク質の配列情報を持つメッセンジャーRNA(mRNA)の塩基配列(センス配列)の一部に相補的な塩基配列(アンチセンス配列)を持つ一本鎖DNAまたはRNAで、mRNAと特異的で安定した二重鎖を形成することにより、標的タンパク質の発現を特異的に阻害する作用を持つ。医薬品としては、通常、細胞内での安定性を高めるため、核酸分解酵素に耐性を持つように化学修飾された、20塩基前後の合成オリゴDNAが用いられる(図3)。

INNにはステム「-rsen」を持つ品目として、Fomivirsen, Oblimersen, Alicaforsen, Cenersen,

Afovirsen, Aprinocarsen, Trabedersen, Trecovirsenが収載されている。

Fomivirsenは、CMVの前初期遺伝子であるIE2のmRNAに相補的な配列を持つホスホロチオエート化されたDNA21塩基からなるアンチセンスオリゴヌクレオチドである。IE2は感染性ウイルスの産生に必須のウイルス遺伝子の発現を制御するタンパク質をコードする。Fomivirsenは抗ウイルス作用を示すサブステム「-vir-」を持ち、IE2の発現を阻害することによりサイトメガロウイルスの増殖抑制作用を示す。本品目はエイズ患者のサイトメガロウイルス性網膜炎を適応として、1998年に米国で、1999年に欧州で承認されたアンチセンス医薬品第1号である。

Oblimersenは、Bcl-2を標的タンパク質とするアンチセンスオリゴヌクレオチドで、ホスホロチオエート化されたDNA18塩基からなる。Bcl-2は、細胞のアポトーシスを抑制するタンパク質であり、がん細胞ではBcl-2が過剰発現することで、抗がん剤抵抗性を示す。Oblimersenは、Bcl-2タンパク質の産生を特異的に阻害することにより、がん細胞の抗がん剤感受性を高め、細胞死を誘導すると考えられている。現在、メラノーマ、慢性リンパ性白血病、非ホジキンリンパ腫、その他のがんに対する抗がん剤併用療法について欧米で臨床開発中である。

Alicaforsenは、細胞接着分子ICAM-1(intercellular adhesion molecule-1)を標的タンパク質とするアンチセンスオリゴヌクレオチドであり、ホスホロチオエート化されたDNA18塩基からなる。ICAM-1は免疫グロブリンスーパーファミリーに属する接着分子であり、炎症性サイトカインの刺激により発現が誘導される。潰瘍性大腸炎、回腸囊炎等の炎症性疾患では、病変部粘膜の血管内皮細胞におけるICAM-1の過剰発現が、病変部位への炎症細胞の浸潤ならびに継続的な活性化に重要な役割を果たしていると考えられている。AlicaforsenはICAM-1の発現を特異的に抑制する作用を持ち、これらの炎症性疾患を適応症として海外で臨床開発中である。

Cenersenは、p53タンパク質(ステム132, Contusugene Ladenovec参照)を標的とするアンチセンスオリゴヌクレオチドであり、ホスホロチオエート化されたDNA19塩基からなる。Cenersenは、p53タンパク質の発現を抑制することにより、がんの化学療法や放射線療法に対する感受性を高めるとともに、正常細胞をこれらのがん治療による毒性から保護する作用を持つことが期待され、

(5'→3')d (P-thio) (G-C-G-T-T-T-G-C-T-C-T-T-C-T-T-G-C-G)	Fomivirsen(日本未承認)
(3'→5')d (P-thio) (T-C-T-C-C-C-A-G-C-G-T-G-C-G-C-C-A-T)	Oblimersen(未承認)
(3'→5')d (R)-P-thio] (G-C-C-C-A-A-G-C-T-G-G-C-A-T-C-C-G-T-C-A)	Alicaforsen(未承認)
(3'→5')d (P-thio) (C-C-C-T-G-C-T-C-C-C-C-C-T-G-G-C-T-C-C)	Cenersen(未承認)
(5'→3')d (P-thio) (C-T-G-C-T-C-T-T-C-T-A-C-C-T-T-C-G-T-T)	Afovirsen(未承認)
(3'→5')d (P-thio) (G-T-T-C-T-C-G-C-T-G-G-T-G-A-G-T-T-T-C-A)	Aprinocarsen(未承認)
(5'→3')d (P-thio) (T-C-T-T-C-T-C-T-C-T-T-A-C-C-C-A-C-G-C-T-C-T-C)	Trecovirsen(未承認)
(3'→5')d (P-thio) (C-G-G-C-A-T-G-T-C-T-A-T-T-T-T-G-T-A)	Trabedersen(未承認)

図3 アンチセンスオリゴヌクレオチドのステム「-rsen」を持つ医薬品

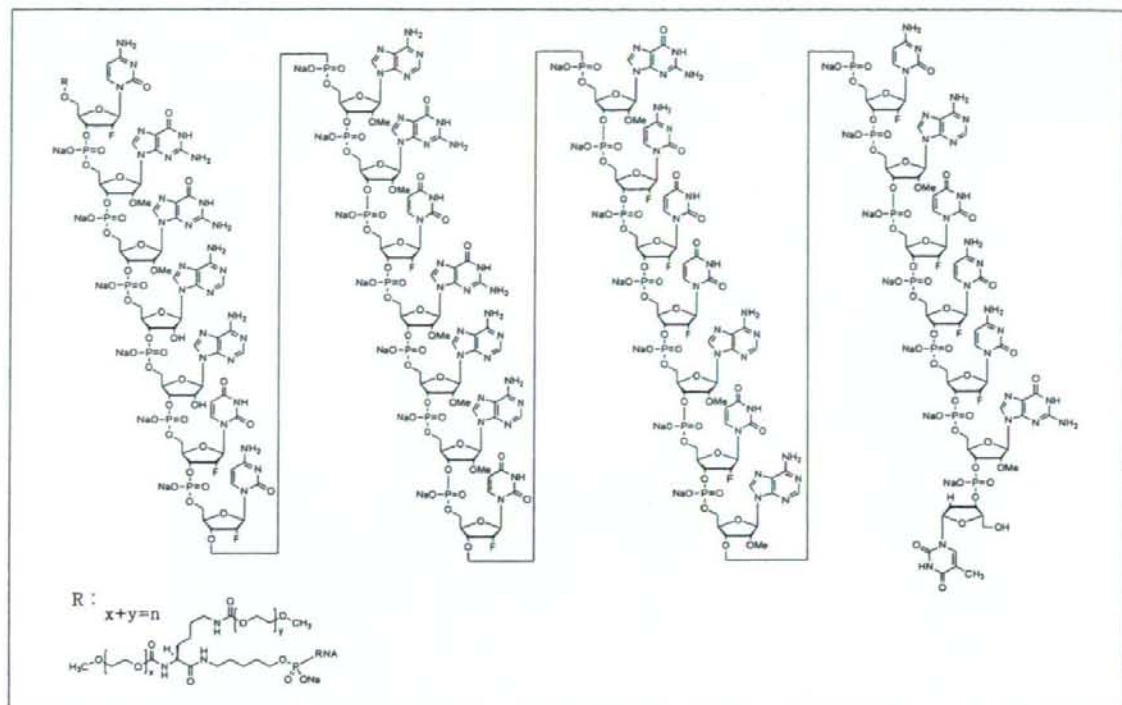


図4 Pegaptanib(ベガプタニブ)(日本未承認)の構造

現在、急性骨髄性白血病、慢性リンパ性白血病の治療薬として海外で臨床開発中である。

アンチセンスオリゴヌクレオチドのように、遺伝子の構成成分である核酸(DNAまたはRNA)から構成される医薬品は核酸医薬と呼ばれる。現在、アンチセンスのほかに、siRNA、リボザイム、デコイ核酸、アプタマー等、多様な核酸医薬の開発が進められているが、現在のところ欧米でも承認品目はアンチセンスのFomivirsenとRNAアプタマーのPegaptanib(ベガプタニブ)の2品目のみである。

RNAアプタマーとは、標的分子と高い親和性で特異的に結合してその機能を阻害する活性を持つ、人工配列からなる合成オリゴヌクレオチドである。ベガプタニブは、血管内皮細胞成長因子(VEGF)に特異的に結合して血管新生を阻害するアプタマーである。28個の化学修飾RNAからなる合成オリゴヌクレオチドにポリエチレングリコールが結合した構造を持つ(図4)。ベガプタニブはJAN収載品目であり、本連載第11回(本誌2007年6月号)のSTEM75では、血管新生阻害薬のSTEM「-anib」を持つ医薬品として紹介した。欧米で50歳以上の人々の

最大の失明原因である血管新生型(滲出型)加齢黄斑変性症の治療薬として米国で2004年に承認されており、日本でも現在承認申請中である。



ペプチドワクチン・組換えワクチン

ワクチンとは、抗原を接種して体内で抗原に対する免疫を誘導することにより病原体等の感染の予防や治療に用いる医薬品である。従来の弱毒化した病原体を用いる生ワクチンや、化学処理等で不活化した病原体を用いる不活化ワクチンのほかに、組換えワクチンやペプチドワクチンが最近開発されている。ウイルスや細菌には、他の抗原と比較して抗体産生をより強く促進する抗原が存在する。組換えワクチンとは、このような抗原の遺伝子をクローニングし、遺伝子組換え技術により製造した抗原タンパク質を用いるワクチンである。生ワクチンや不活化ワクチンと異なり、ウイルスや細菌本体を含まず、抗原タンパク質のみを含む。一方、ペプチドワクチンとは、合成ペプチドを抗原として用いるワクチンである。特に、がん治療分野において、がん抗原のエピトープを

Ile-Met-Asp-Gln-Val-Pro-Phe-Ser-Val

Disomotide (未承認)

Tyr-Leu-Glu-Pro-Gly-Pro-Val-Thr-Val

Ovemotide (未承認)

図5 INNに記載されているペプチドワクチン

利用したペプチドワクチンにより、細胞障害性T細胞を活性化し、抗腫瘍免疫を誘導して治療するがんペプチドワクチン療法の開発が進められている。

ワクチンの名称は、多くはINNシステムによる命名の対象外であるが、組換えワクチンについてはINN申請が可能である。また、ペプチドワクチンは、化学的によく定義されたペプチドが本質であることから、INNシステムにより命名されている。

ワクチンのINNとしては、現在、ペプチドワクチンのDisomotide, Ovemotideの2品目が記載されている(図5)。これらはペプチドであることから、ペプチド/糖ペプチドのステム「-tide」を用いて命名されている(本連載第12回(本誌2007年7月号)、ステム83参照)。

Disomotideは、メラノーマ関連抗原であるメラノサイ

トタンパク質Pmel 17の185~193番目のアミノ酸残基に相当し、186番目がMetに変換されたアミノ酸9残基からなるペプチドである。また、Ovemotideは、同じくPmel 17の256~264番目のアミノ酸残基に相当し、264番目がValに変換されたアミノ酸9残基からなるペプチドである。現在、メラノーマを対象疾患とするDisomotide, Ovemotide混合ワクチンの単独療法および抗細胞障害性T細胞抗原-4(CTLA-4)抗体との併用療法について、海外で第3相臨床試験を実施中である。

以上、今回は、遺伝子治療薬のステム「-gene」、アンチセンスオリゴヌクレオチドのステム「-rsen」およびワクチンの名称について紹介した。なお、生物薬品に関するステムの紹介は今回が最終回の予定である。本稿作成には、下に示す参考文献⁹⁾を参考にした。生物薬品類のINNについての最新の情報が入手できる。

■参考文献

本稿作成に関しては、これまでに紹介した文献のほか、以下の文献を参考にした。

- 1) International Nonproprietary names (INN) for biological and biotechnological substances (A Review), INN Working Document 05.179, 08/11/2007
- 2) 日経バイオテク編: 日経バイオ年鑑2008, 日経BP社, 2007
- 3) 中村義一編: 遺伝子医学MOOK4 RNAと創薬, 株式会社メディアカルドゥ, 2006



ニッコール グループ展示・講演会 in 東京/大阪 紫外線によるダメージの防止&ケアのために

7月16日(水) 10:00~17:00 7月23日(水) 10:00~17:00
三菱ビル コンファレンススクエアM+ 大阪会館
10F(展示/ミニセミナー)
1F(特別講演会)

展 示

ビタミン誘導体、レシチン誘導体、複合乳化剤、コンディショニング剤、油相成分などのNIKKOL製品および国内外メーカーの各種製品
ニッコールグループ各社の業務および製品
*VC-IPの製剤化、美白効果、抗アクネ・抗老化効果に関してなど6タイトルのミニセミナーも開催

特別講演会 (13:00~15:15)

- ①「変わる女心 変わらない女心」
(株)ヴィーナスプロジェクト代表取締役社長 中村浩子
- ②「紫外線のダメージをどのように評価するのか」
一色素沈着、シワ、たるみ、炎症、酸化タンパク-機器測定による評価と角層診断
ニッコールグループ 顧問 高橋 元次

*ご来場ご希望の方は、下記お問合せ先よりお申込みをお願いいたします。

日光ケミカル株式会社

www.nikkol.co.jp

お問合せ先 営業部: TEL 03-3662-7055 FAX 03-3664-8679
大阪支店: TEL 06-6262-0371 FAX 06-6262-9700

東京都中央区日本橋馬喰町1-4-8
大阪府大阪市中央区安土町1-6-14

DM資料請求カードNo.252



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21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所

宮田直樹

NAOKI MIYATA

Faculty of Pharmaceutical Sciences, Nagoya City University

はじめに

本連載第20回(本誌2008年3月号)では, 抗悪性腫瘍作用を有する医薬品および代謝・栄養系に作用する医薬品を示すステムとして,

「vin-」: ビンカルカロイド

「-orex」: 食欲抑制剤

「-imibe」: アシルCoA-コレステロールアシル転移酵素阻害作用を有する高脂血症薬

「-begron」: β_2 アドレナリン受容体作動薬

「bol-, -bol-, -bol」: 同化ステロイド

「-thiouracil」: 甲状腺阻害作用を有するチオウラシル誘導体

を紹介した。

今回は, 生物薬品の第7回目として, 酵素性医薬品のステムのつづきを紹介する。

STEM
112

「-ase」: 酵素その2

本連載第18回(本誌2008年1月号)では, 酵素(Enzyme)に対して一般的に用いられるステム「-ase」を持つ医

薬品の中から, サブステム(1)「-ase」(タンパク質分解酵素), (2)「-uplase」(ウロキナーゼ型プラスミノゲンアクチベーター活性を持つ酵素), (3)「-teplase」(組織プラスミノゲンアクチベーター活性を持つ酵素), (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), (5)「-lipase」(リパーゼ活性を持つ酵素), ならびに(6)「-dismase」(スーパーオキシドジスムターゼ活性を持つ酵素)を持つ医薬品を取り上げて紹介した。今回は, サブステムを持たないその他の酵素を紹介する。

(7) サブステムを持たない酵素

① 糖加水分解酵素

糖質および複合糖質の代謝に係わるさまざまな糖分解酵素が医薬品に利用されている。わが国で承認されている糖分解酵素医薬品は, 消化不良改善薬およびリソソーム病治療薬に大別される。

(i) 消化不良改善薬

消化不良改善薬の多くはINN未収載品目であるが, わが国では古くから使用されている。「-ase」をステムに持ち, わが国で消化不良改善薬として用いられている品

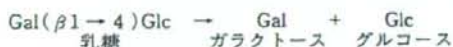
薬の名前

ステムを知らば薬がわかる

第1回

目に、 β -Galactosidase (*Aspergillus*) (β -ガラクトシダーゼ (アスペルギルス)), β -Galactosidase (*Penicillium*) (β -ガラクトシダーゼ (ペニシリウム)), Diastase (ジアスターゼ), Sanactase (サナクターゼ) および Tilactase (チラクターゼ) などがある。

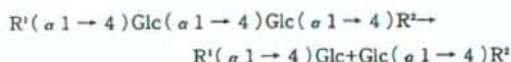
β -ガラクトシダーゼは、非還元末端のガラクトースを分解するエキソグリコシダーゼで、乳糖分解作用を持つ。



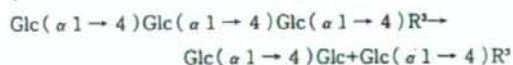
Aspergillus oryzae および *Penicillium multicolor* が産生する β -ガラクトシダーゼは、それぞれ β -ガラクトシダーゼ (アスペルギルス) および β -ガラクトシダーゼ (ペニシリウム) と命名され、日局にも収載されている (JAN, INN 未収載)。JAN および INN 収載品目であるチラクターゼも、本質は β -ガラクトシダーゼである。わが国ではいずれも、乳児の乳糖不耐により生じる消化不良の改善、ならびに経管栄養食および経口流動食等摂取時の乳糖不耐により生じる下痢等の改善薬として適応されている。

ジアスターゼは、デンプンを加水分解する酵素の総称で、アミラーゼとも呼ばれる。日局に収載され、医薬品として用いられているジアスターゼは、主に麦芽から精製したデンプン分解酵素で、 $(\alpha 1 \rightarrow 4)$ グリコシド結合をエンド型にランダムに加水分解する α -アミラーゼ活性と、非還元末端からエキソ型にマルトースを遊離する β -アミラーゼ活性を有している。

α -アミラーゼ活性



β -アミラーゼ活性



サナクターゼは、*Aspergillus niger* が産生する耐酸性 α -アミラーゼを主とする酵素で、同じくデンプン分解活性を示す。わが国ではどちらも、炭水化物の消化異常症状の改善に適応されている (ジアスターゼ、サナクターゼともに INN 未収載)。

表1 リンソーム病、原因酵素および治療薬

疾患	欠損酵素	治療薬	国内承認状況
ムコ多糖症 I 型	α -L-Iduronidase (α -L-イズロニダーゼ)	ラロニダーゼ	2006
ムコ多糖症 II 型	Iduronate-2-sulfatase (イズロン酸-2-スルファターゼ)	イデュルスルファラーゼ	2007
ムコ多糖症 VI 型	N-Acetylgalactosamine-4-sulfatase (N-アセチルガラクトサミン-4-スルファターゼ)	ガルスルファラーゼ	承認申請中
糖原病 II 型 (ポンベ病)	α -Glucosidase (α -グルコシダーゼ)	アルグルコシダーゼ アルファ	2007
ファブリー病	α -Galactosidase (α -ガラクトシダーゼ)	アガルシダーゼ アルファ アガルシダーゼ ベータ	2006 2004
ゴーシェ病	β -D-Glucocerebrosidase (β -D-グルコセレブロシダーゼ)	アルグルセララーゼ イミグルセララーゼ	1996 1998

(ii) リンソーム病治療薬

細胞内小器官の1つであるリンソームには、複合糖質や脂質代謝に係わるさまざまな加水分解酵素が存在している。その中の1つの酵素が欠損すると、その基質である複合糖質や脂質が蓄積しリンソーム病を発症する。現在、30種類以上のリンソーム病が知られている。

治療法には酵素補充療法と遺伝子治療がある。近年、酵素補充療法を目的とした遺伝子組換えリンソーム酵素が開発されている。わが国では、Agalsidase Alfa (アガルシダーゼ アルファ), Agalsidase Beta (アガルシダーゼ ベータ), Alglucosidase Alfa (アルグルコシダーゼ アルファ), Alglucerase (アルグルセララーゼ), Idursulfase (イデュルスルファラーゼ), Imiglucerase (イミグルセララーゼ), および Laronidase (ラロニダーゼ) が承認されている。Galsulfase (ガルスルファラーゼ) は、承認申請中である。表1に疾患と原因酵素および酵素補充療法用医薬品をまとめる。

・ムコ多糖症治療薬

ムコ多糖症とは、グリコサミノグリカン、すなわち、デルマタン硫酸、ヘパラン硫酸、ケラタン硫酸、およびコンドロイチン硫酸の分解に係わる酵素の活性が低下し、グリコサミノグリカンが組織中に蓄積される病気である。活性が低下する酵素の種類に応じて I~VII 型 (V 型欠番) に分類され、主に骨、内臓、心臓血管、神経系などに多様な臨床症状が現れる。図1はグリコサミノグリカンの代謝経路、ムコ多糖症と原因酵素、および酵素補充療法に用いられる医薬品を示したものである。

デルマタン硫酸とヘパラン硫酸は、硫酸化ウロン酸

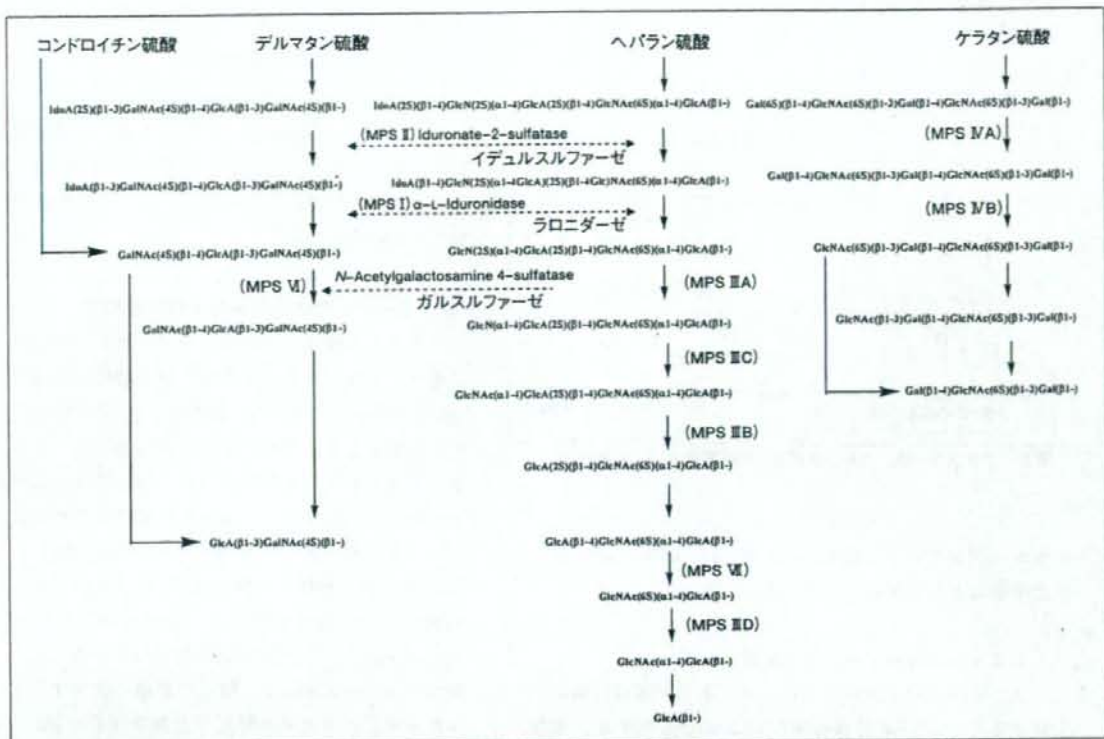


図1 グリコサミノグリカン代謝経路, ムコ多糖症 I~VII型と原因酵素, および治療薬(太字)
 MPS: ムコ多糖症, GalNAc: N-アセチルガラクトサミン, GlcA: グルクロン酸, GlcN: グルコサミン, GlcNAc: N-アセチルグルコサミン, IdoA: イズロン酸, S: 硫酸基

(イズロン酸およびグルクロン酸)と硫酸化N-アセチルヘキソサミンもしくは硫酸化ヘキソサミンの繰り返し構造からなる多糖である。イズロン酸の硫酸基を加水分解するイズロン酸-2-スルファターゼが欠損するとムコ多糖症II型を発症する。この酵素と同一のアミノ酸配列を持ち、ムコ多糖症II型治療薬として開発された遺伝子組換え医薬品がイデュルスルファターゼである(2007年承認)。

硫酸基の加水分解に引き続き、 α -L-イズロニダーゼの作用によって、デルマトン硫酸とヘパラン硫酸からイズロン酸が解離される。この酵素が欠損するとムコ多糖症I型を発症する。ラロニダーゼは、 α -L-イズロニダーゼと同じアミノ酸配列を持つ遺伝子組換え糖タンパク質で、ムコ多糖症I型治療薬として承認されている(2006年)。

さらに、デルマトン硫酸およびコンドロイチン硫酸の非還元末端硫酸化N-アセチルガラクトサミンから、N-アセチルガラクトサミン4-スルファターゼの作用により、硫酸基が加水分解される。この酵素の欠損が原因で発症

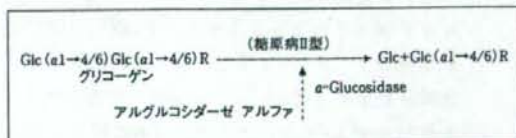


図2 リソソーム内グリコーゲン代謝, 糖原病II型と原因酵素および治療薬(太字)

する疾患がムコ多糖症VI型である。現在、ムコ多糖症VI型治療薬としてガルスルファターゼが承認申請中である。

・糖原病II型治療薬

糖原病II型は、グリコーゲン分解に係わる α -グルコシダーゼの欠損によって、リソソーム内にグリコーゲンが蓄積するために発症する(図2)。別名ポンベ病、もしくは酸性マルターゼ欠損症とも呼ばれる。アルグルコシダーゼ アルファは、CHO細胞で産生される遺伝子組換えヒト酸性 α -グルコシダーゼで、リソソーム内のグリコーゲンの($\alpha 1 \rightarrow 4$)および($\alpha 1 \rightarrow 6$)グリコシド結合を加水分解することによって、糖原病患者におけるグ

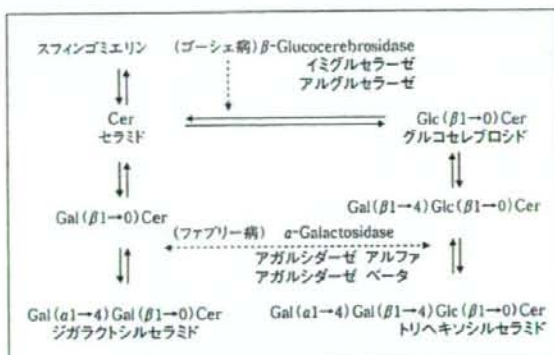


図3 ファブリー病, ゴーシェ病と原因酵素および治療薬(太字)

リコーゲンを低下させる。わが国では2007年に糖尿病Ⅱ型治療薬として承認されている。

・スフィンゴリピドーシス治療薬

スフィンゴリピドーシスは、スフィンゴ脂質代謝に関係するリソソーム酵素の障害によって発症する。現在、ファブリー病とゴーシェ病の治療薬が承認されている。

ファブリー病は、 α -ガラクトシダーゼの欠損によって起る疾患で、リソソーム内にジガラクトシルセラミドおよびトリヘキシシルセラミド(別名:グロボトリアシルセラミド)が蓄積し、皮膚症状、腎障害、末梢神経障害を呈する(図3)。ファブリー病治療薬として開発されたのが α -ガラクトシダーゼAと同じアミノ酸配列を持つアガルシダーゼ アルファおよびアガルシダーゼ ベータで、リソソーム内のジガラクトシルセラミドおよびトリヘキシシルセラミドの非還元末端のガラクトースを分解する。アガルシダーゼ アルファは、ヒト線維肉腫細胞株由来の細胞株により産生される糖タンパク質で、2006年に承認されている。アガルシダーゼ ベータは、CHO細胞で産生される糖タンパク質で、アガルシダーゼ アルファとは糖鎖構造が異なる(2004年承認)。

ゴーシェ病は、 β -グルコセレブロシダーゼが欠損することによって、グルコセレブロシドが蓄積し、肝臓や脾臓が腫大する疾患である(図3)。国内では、ゴーシェ病治療薬としてアルグルセラゼおよびイミグルセラゼが承認されている。アルグルセラゼは、ヒト胎盤から精製された β -グルコセレブロシダーゼで、N-結合型糖鎖をトリミングすることによって非還元末端をマンノ

ースとし、マクロファーシ上のマンノース受容体との親和性を高めている(1996年承認)。イミグルセラゼはCHO細胞によって産生される遺伝子組換え β -グルコセレブロシダーゼ類縁体で、糖鎖の非還元末端は同じくマンノースにトリミングされている(1998年承認)。ゴーシェ病治療薬として現在国内では、イミグルセラゼが販売されている。

(iii) その他の症例に適應される糖分解酵素

ヒアルロン酸は、グリコサミノグリカンの1種で、N-アセチルグルコサミンとグルクロン酸の2糖繰り返し構造[\rightarrow 4)GlcA(β 1 \rightarrow 3)GlcNAc(β 1)]からなり、糖類間質質として皮膚や関節など生体内に広く分布している。ヒアルロン酸を分解すると、結合組織の透過性が増すため、皮下に注入した薬剤の吸収や拡散が促進される。ヒアルロン酸を分解する酵素には、GlcNAc(β 1 \rightarrow 4)GlcAの結合を分解する酵素とGlcA(β 1 \rightarrow 3)GlcNAcの結合を分解する酵素がある。前者の活性を持つ酵素はHyalosidaseとしてINNに収載されている。また、INN収載Hyaluronidaseは、種々の組織に由来するヒアルロン酸分解活性を有する酵素と定義されている。米国では、ウシ精巢由来のHyaluronidaseやヒトヒアルロニダーゼと同じ配列を持つ遺伝子組換えHyaluronidaseが、皮下注射された薬剤の吸収拡散促進剤として販売されている。

Sacrosidaseは、酵母由来の β -フルクトフラノシダーゼ(サッカラーゼ)で、非還元末端のフルクトフラノシド残基を加水分解する作用をもち、ショ糖を β -D-フルクトースと α -D-グルコースとに分解する。米国では、先天的スクラーゼ・イソマルターゼ欠乏症(CSID)に適應されている。CSIDは、内性スクラーゼ活性の欠乏によって小腸が障害される常染色体劣性遺伝病で、北米で頻度の高い疾患である。

ステム「-ase」を持たないが、Lysozyme(リゾチーム)も糖分解酵素の1つである。リゾチームは、ムコ多糖類分解酵素の1つでペプチドグリカンのN-アセチルムラミン酸とN-アセチルグルコサミン間の(β 1 \rightarrow 4)結合を分解する。ヒトでは涙や唾液などに存在する。ニワトリ卵白に由来するリゾチームは、129個のアミノ酸残基からなるタンパク質で、作用機構には解明されていない点が多いが、気管支炎、気管支喘息、気管支拡張症の喀痰喀出困難、慢性副鼻腔炎、小手術時の術中術後出血(歯科、泌尿器科領域)に適應されている。ニワトリ卵白由来リゾチームは、日局にリゾチーム塩酸塩として収