

- 行政当局間の一貫した意思決定を促進する。

7. 定義

意思決定者、検出可能性、危害、ハザード、製品ライフサイクル、品質、品質リスクマネジメント、品質システム、要求事項、リスク、リスク受容、リスク分析、リスクアセスメント、リスクコミュニケーション、リスクコントロール、リスク評価、リスク特定、リスクマネジメント、リスクの低減、リスクレビュー、重大性、ステークホルダー、傾向

8. 参考文献

付属書I：リスクマネジメント手法とツール

- 基本的なツールの総括と参照
- 参照では特定のツールの情報
- 完全なリストではない

全ての状況に適用できるツールは存在しない

- 1.1 リスクマネジメントを促進する基本手法
フローチャート、チェックシート、工程マップ、特性要因図
- 1.2 故障モード影響解析(FMEA)
- 1.3 故障モード影響致命度解析(FMECA)
- 1.4 故障の木解析(FTA)
- 1.5 ハザード分析と重要管理点管理(HACCP)
- 1.6 ハザードと操作性解析(HAZOP)
- 1.7 第一次ハザード解析(PHA)
- 1.8 リスクランキングとフィルタリング
- 1.9 支援統計ツール

管理図など(受容管理図、算術平均および管理限界を有する管理図、累積図、シェーハート管理図、重み付き移動平均)、実験計画法、ヒストグラム、パレート図、工程能力分析

付属書II：品質リスクマネジメントの実践機会

完全なリストではないものの、製薬企業および規制当局でQRMを適用できる機会として、下記のような例示がある。ただし、現行の規制要件を超えた新たな期待事項を付加するものではないとされている。

II.1 品質マネジメントにおけるQRM

文書化、訓練および教育、品質欠陥、監査/査察、定期的なレビュー、変更マネジメント/変更管理、継続的改善

II.2 規制当局の作業の要素としてのQRM

査察業務・審査業務

II.3 開発におけるQRM

II.4 施設/装置/ユーティリティのQRM

施設および設備の設計、施設の衛生についての側面、施設/装置/ユーティリティの適格性確認、設備の洗浄および環境管理、キャリブレーションと予防保全、コンピュータシステムおよびコンピュータ制御装置

II.5 原材料の管理におけるQRM

原材料供給業者と受託製造業者の査定や評価、出発原料、保管/物流/配送条件

II.6 製造におけるQRM

バリデーション、工程内サンプリングと工程内検査、製品計画

II.7 試験検査室の管理および安定性試験におけるQRM

規格外試験結果、リテスト期間/有効期限

II.8 包装および表示におけるQRM

包装設計、容器による密閉方式の選択、ラベルの管理

4. 品質リスクマネジメントの適用事例

ここで、2つの事例をとり上げてリスクマネジメントの過程を理解するための一助としたい。記述されている意見や立場の是非を問うことは、本稿の意図するところではない。

4.1 製剤・工程開発から製造・品質管理にいたるリスクマネジメント

研究開発段階で理化学試験、臨床試験、科学的

判断に基づいて行われる基礎データの収集、製品設計、プロセス設計、評価法設計はリスクアセスメントの段階と捉えられ、一方、開発段階で決められた製造プロセスに従って製造し、品質試験を行って、製品の品質の恒常性を確保しようとする実生産はリスクコントロールの段階と捉えることができる。Q8 ガイドラインではこれらの過程で何をなすべきかの基本的事項が示されている。EFPIA(欧州製薬連合)のQ8、Q9 メンバーらが作成したフローを図2に示す⁷⁾。

Q9の付属文書II.3 開発におけるリスクマネジメントの項には、開発段階におけるリスクマネジメントの機会として、以下が例示されている。

- ① 安定生産のための製剤設計及び製造工程設計過程全体
- ② 幅広い物性(粒度分布、水分含量、流動特性など)についての化合物特性の評価
- ③ 製造方法の選択や、製造工程のパラメータに関する深い知識の取得
- ④ 原材料、溶媒、原薬の出発原料、原薬、賦形剤、包装材料の重要特性の評価

⑤ 適切な規格や製造管理法の確立(製剤開発で得られた、品質特性がもつ臨床使用における重要性に関する知見の活用と製造工程でその品質特性を管理する技術)

⑥ 品質特性の変動(製品・材料の不良、製造不良)の抑制

スケールアップや技術移転時に関連して必要な追加検討項目(生物学的同等性、安定性など)の評価

⑦ デザインスペース(Q8)の有効活用

このようにQ9の付属文書では主に技術的な領域での適用を推奨している。

一方、Q8 ガイドライン⁸⁾の目的の項には「(CTD様式の承認申請資料の)製剤開発の経緯の項において、製品およびその製造工程の開発に対して科学的手法と品質リスクマネジメントを適用することで得られた知識を提示する機会が提供されることとなる。製剤開発の経緯の項は、製造販売承認申請のためにまず作成されるが、製品のライフサイクルを通じて新たな知識が得られた場合は、これを更新することができる。製剤開発の経

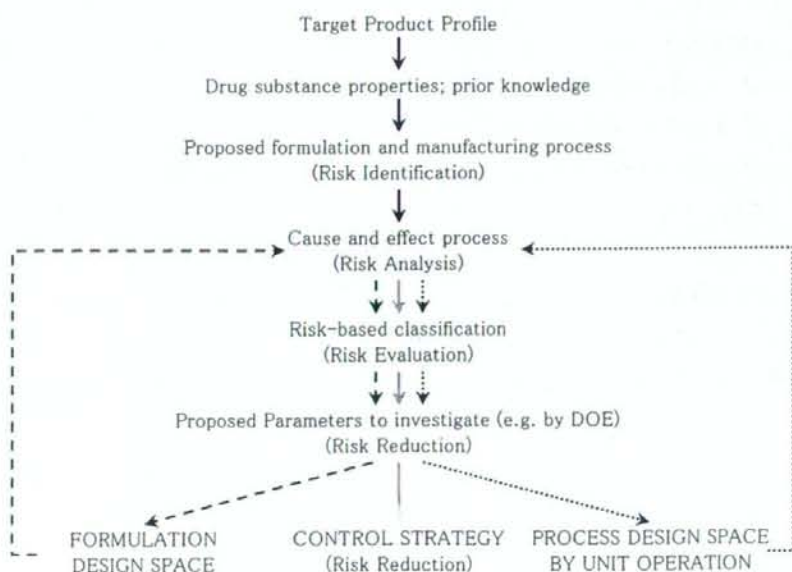


図2 Pharmaceutical Development Approach

緯の項は、審査官および査察官が製品と製造工程を総合的に理解できるように設けたものである。本ガイドラインには、製剤学と製造科学の観点から理解が進んだことを証明できた場合、規制当局が柔軟な取組みを行うための基盤となる領域を示す。規制の柔軟性の程度は、提示した関連の科学的知識のレベルによって決まる。」とある。

このように、Q8では、企業の行った製品設計・製造プロセスのリスクアセスメントおよび製造におけるリスクコントロールの重要な点を承認申請書に記述すること（民から官へのリスクコミュニケーションを行うこと）を求めている。さらに、規制の適用の程度がリスクの程度、特に企業側が提示する知見に対する曖昧さに依存することをリスクマネジメントの原理に基づいて踏み込んで述べている。

4.2 製剤均一性の保証への適用

経口固形製剤の製剤均一性の保証に関して、製剤・工程の開発研究、製造・品質管理における技術的アプローチ、および薬局方・GMPなどの一般の基準設定のアプローチを例にとり、リスクマネジメントの観点から考察する。この考察には、含量均一性試験へのスキップ試験の適用に関して具体的な提案を行った研究報告⁹⁾の内容を引用した。

まず、技術的な論点をリスクマネジメントのプロセスの流れに沿って整理する。

(1) リスクマネジメントの開始、リスクの定義

目的は「製剤の含量の均一性を保証すること」であり、リスクの定義としては「製剤の含量の均一性が期待どおりのものでなくなる」ことになる。

(2) 均一性の本質に係わる要因が何であるか？

リスクマネジメントの開始段階における背景情報の収集

含量の均一性は有効成分濃度の均一性と製剤質

量の均一性の2つの独立した要因から成っている。有効成分含量の相対標準偏差(RSD)、製剤質量のRSDおよび有効成分濃度のRSDの間には理論的に次のような関係がある。

製剤1個中の有効成分含量＝

有効成分濃度(W/W)×製剤質量

$$RSD_D^2 = RSD_W^2 + RSD_C^2$$

(RSD_D: 有効成分含量の母相対標準偏差、

RSD_W: 製剤質量の母相対標準偏差、

RSD_C: 有効成分濃度(W/W)の母相対標準偏差)

(3) 含量均一性の保証のためのリスクマネジメント全体の枠組み

実際の含量均一性の保証は、製剤・工程の開発研究、製造・品質管理により行われる。

(4) リスクアセスメント、リスクコントロール

研究報告⁹⁾では質量偏差試験を代替試験として含量均一性試験にスキップ試験を適用するには、「含量のばらつきに影響を及ぼす製造工程および添加物の物性等の重要要因が特定され(リスクアセスメント)、それらの要因が製造段階で適切に制御され(リスクコントロール)、製品の含量のばらつきが十分に小さいことが確認される必要がある。」としている。品質管理においては含量均一性試験または質量偏差試験が通常実施される(リスクコントロール、リスクの検出の可能性)。通例、薬局方の判定基準より適否を判断する。含量均一性試験においては、試料数が10程度に限られているため、試験を実施することで保証できる均一性のレベルはそれほど優れたものではない。例えば、定量値(ロットの含量の期待値)が表示量の100%であれば、有効成分含量のRSDが7%程度のロットを合格させる確率が50%もある(リスクコントロール、リスクの検出可能性)。

また、質量偏差試験の代替について、研究報告⁹⁾は「有効成分濃度のばらつきが十分小さければ、

含量のばらつきは製剤質量のばらつきに依存し、質量偏差試験で含量のばらつきを評価することができる。有効成分濃度の標準偏差が2%程度であれば、質量偏差試験を代替試験として使用できる。」としている。

また、品質試験で得られた含量均一試験データを蓄積、評価すれば、製造工程の定期照査の主要データとなり得る(リスクレビュー)。

以上、個別の製品に関しての含量均一性の保証は、上述のようなアプローチにより、各企業の「品質管理監督システム」を通じて達成されるものであることを述べた。

(5) 一般的基準設定のアプローチ

次に、薬局方などの一般的基準を設定するケースについて考察してみる。研究報告⁹⁾では「薬局方の国際調和では、“有効成分の含量が25 mg以上で、相対質量が25%以上の錠剤、カプセルに関しては質量偏差試験が適用できる”とされている。しかしながら、企業間の製造方法の差が含量均一性に与える影響は大きく、そのリスクを無視できないため、わが国では、薬局方の製剤に対してはすべて含量均一性試験を適用することを原則としている。」「国際調和の閾値(25 mg以上/25%以上)には合理的根拠が乏しく、本質的には有効成分と添加剤の混合性の良否を基に質量偏差試験が適用できるかどうかを決めるべきであろう。」と質量偏差試験の適用に関する技術的なリスクアセスメントを行い、現時点での日本薬局方の立場を説明している。

この国際調和の基準(25 mg以上/25%以上)を無条件に運用することには、少なくとも2つの問題点が考えられる。1つは、研究報告⁹⁾が懸念を表明しているように、個別の薬物、処方、製法により、混合の均一性は異なり、個別の製剤設計、工程管理の状況には対応できないことである。2つ目は、質量偏差試験では有効成分濃度の均一性に関する情報が全く得られないことである。質量

偏差試験を規格として設定すれば、含量均一性試験の実施による有効成分濃度の不均一による不具合の検出のチャンスをなくしてしまうことになる。

国際調和の基準が、上記の個別製剤で行われるべきリスクマネジメントの要点を踏まえた上で「25 mg以上/25%以上」の一定基準に決められたものであるかどうかは明確でない。すなわち、少なくとも、リスクコミュニケーションは行われていない。したがって、どのような評価がされ(リスクアセスメント)、どのように保証していくのか(リスクコントロール)は不明であり、この一定基準を受け入れるべきか否かの判断(リスクアセスメント)は製剤の承認申請者自ら行わざるを得ないことになる。

以上、含量均一性の保証についての技術的な要点および薬局方など一般的基準設定におけるリスクマネジメントの適用に関して述べた。筆者は上述の薬局方の国際調和の基準の妥当性を議論する立場にはないが、説得力のある基準の作成には、アセスメント、コントロール、コミュニケーションの揃ったリスクマネジメントが必要であることを訴えたい。

まとめ

本節では、ICHの品質リスクマネジメント(Q9)ガイドラインの作成経過とガイドラインの骨子について説明した。製剤開発から製造管理における適用例、含量均一性の保証を事例として取り上げ、リスクマネジメントの技術開発への適用、一般的基準設定への適用が有用であることを解説した。Q9専門家会議の有志により、多岐にわたる分野の品質リスクマネジメントの教育資料が作成される予定である。それらの資料も参考にしつつ、医薬品の品質保証の分野において企業側、行政側を問わず、リスクマネジメントの概念・手法が今後有効に使われることを希望する。

Q9 ガイドライン自身からは規制の要件は創出されないが、他の品質関連ガイドラインの実行あるいは行政方針の策定の際の基礎となるような重要なガイドラインとなることが予想される。

参考文献

- 1) ICH Q9 ガイドライン, "Quality Risk Management", www.ich.org
- 2) 平成 14 年度厚生労働科学研究分担研究報告書 "医薬品の品質管理システムのあり方及び有効的・効率的的手法に関する研究"
- 3) 平成 15 年度厚生労働科学研究分担研究報告書 "製剤開発・製造プロセス開発の妥当性検証に関する国際動向調査研究"
- 4) 松村行栄: 医薬品研究, 35, 581-585 (2004)
- 5) 檜山行雄: 医薬品研究, 37, 131-139 (2006)
- 6) 檜山行雄: 医薬品研究, 37, 403-410 (2006)
- 7) Chris P. et al.: "Design Space and Regulatory Flexibility-A Way Forward EFPIA Team producing Mock P2 Document" AAPS workshop, Pharmaceutical Quality Assessment-A Science and Risk-Based CMC Approach in the 21st Century, October 5-7, 2005 North Bethesda, USA.
- 8) ICH Q8 ガイドライン, "Pharmaceutical Development", www.ich.org
- 9) 平成 16 年度厚生労働科学研究分担報告書 "リスク要因に基づいた医薬品・医療機器製造工程に対する監査手法の開発・検証に関する研究: 含量均一性試験及び製剤の確認試験のスキップ試験"
(檜山行雄)

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

ステムのあるもの (Groups with respective stems)	ステム
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)**
ヒルジン誘導体類 (hirudin derivatives)	-lruclin
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

【第1回】

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カ所がアスパ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システムに分類される。

表2 インターロイキン類のサブシステム

インターロイキン	サブシステム	INN
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 (オブレルベキン)
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(granulocyte-colony stimulating factor, G-CSF)類を示すサブシステムである。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、日局への取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-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-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)
 フィルグラスチム (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-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)
 ナルトグラスチム (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(ナルトグラスチム)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(ナルトグラスチム)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(granurocyte 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、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、クロン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

ステムを知れば薬がわかる

薬名

(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GRO β /マクロファージ炎症性タンパク質(macrophage inflammatory protein, MIP)2 α 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類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-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-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-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-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(オペレルベキン)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

STEMを知らば薬がわかる

(7/2006)

し日本での臨床開発は進んでいない。



「Interferon」: インターフェロン類

インターフェロン (interferon, IFN) はウイルス感染などの刺激を受けた細胞が産生、分泌する分子量約20,000の一群の生理活性糖タンパク質で、サイトカインの1種である。ウイルス増殖抑制作用のほかに細胞増殖抑制作用、抗腫瘍作用、免疫調節作用等の生物活性を持つ。主な分子種として産生細胞や構造の異なるIFN- α 、IFN- β 、IFN- γ の3種類がある。

医薬品としてのインターフェロン類にはSTEMはなく、学術用語と同じ「interferon」がINNとしても用いられている。Interferon (インターフェロン) がINNになったのは非常に古く1962年のことで、「動物細胞とウイルスの相互作用により産生される(糖)タンパク質で、動物細胞にウイルス感染に対する抵抗力を持つようにする物質」と定義された。1980年代になり、IFN- α 、IFN- β 、IFN- γ やこれらのバリエーション(アミノ酸変異体)が遺伝子組換えで製造されるようになり、名称や定義の変更が検討された。INN委員会は「Alfaferon」、「Betaferon」、「Gammaferon」等の名称を検討したが、これらはすでに製品名として登録されており変更はできなかった。そこでINNでは、

Interferon Alfa (インターフェロン アルファ)

Interferon Beta (インターフェロン ベータ)

Interferon Gamma (インターフェロン ガンマ)

と α 、 β 、 γ のアルファベット綴りを略さずに記載し、2語式で表す方法が採用された。前にも説明したように、INNには糖タンパク質の糖鎖の異なるものに対して名称の後にアルファ、ベータとつけて2語式に表して区別するというルールがある。しかし、インターフェロンでは、アミノ酸配列の異なるインターフェロンの分類を示すために生化学名に使われているアルファ、ベータ、ガンマをINNでもそのまま例外的に使用している。さらに必要に応じて数字やアルファベットを付加したり、混合物の場合にはコードを付加することにより、遺伝子の違いやアミノ酸の違いを区別するというルールが採用されている。

(1)「Interferon Alfa」: インターフェロン アルファ類

ヒトIFN- α は、白血球インターフェロンとして知られていたもので、ウイルス感染した白血球で産生分泌される糖タンパク質ファミリーである。塩基配列の異なる14種類以上のIFN- α 遺伝子群から発現されるサブタイプが存在する。アミノ酸残基165-172個からなり、N-結合型糖鎖を持つものが多い。

INNではヒトIFN- α 遺伝子のサブタイプはハイフンの後に数字を付けて、Interferon Alfa-2 (インターフェロン アルファ-2) のように表す。Interferon Alfa-2には23番目と34番目のアミノ酸残基の異なるバリエーションがあり、これらは数字の後にアルファベットをつけて区別する(Alfa-2a, Alfa-2b, Alfa-2c) (図3)。また、混合物の場合はInterferon Alfa-n1, Interferon Alfa-n2などと表す。

現在、日本では以下の7品目が承認されている。

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))

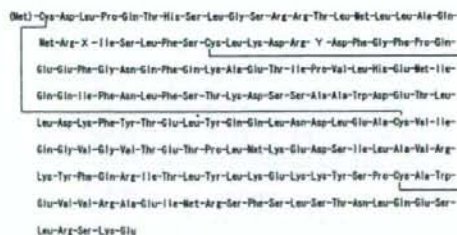
Interferon Alfa-2a (Genetical Recombination) (インターフェロン アルファ-2a (遺伝子組換え))

Interferon Alfa-2b (Genetical Recombination) (インターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え))

Interferon Alfacon-1 (Genetical Recombination) (インターフェロン アルファコン-1 (遺伝子組換え))

Peginterferon Alfa-2a (Genetical Recombination) (ペグインターフェロン アルファ-2a (遺伝子組換え))

Peginterferon Alfa-2b (Genetical Recombination) (ペグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え))



	各位置のアミノ酸残基	
	23(X)	34(Y)
Alfa-2a	Lys	His
Alfa-2b	Arg	His
Alfa-2c	Arg	Arg

図3 Interferon Alfa-2 (インターフェロン アルファ-2) のアミノ酸配列

これらの医薬品のうち、Interferon Alfa(インターフェロン アルファ)は、INNでは1種類であるが、細胞培養技術を用いて製造したIFN- α は用いる細胞によりサブタイプの組成が異なるため、JANでは、INNの後に用いた細胞の名称を括弧書きで記載して区別しているため2品目となる。これらの医薬品は慢性C型肝炎の治療薬として用いられているほか、慢性B型肝炎、腎がん、慢性骨髄性白血病、多発性骨髄腫の治療薬としても用いられる。

Interferon Alfa(NAMALWA)(インターフェロン アルファ(NAMALWA))は、ヒトリンパ芽球NAMALWA細胞をセンダイウイルスで誘発することにより産生される分子量17,000~30,000の糖タンパク質で、サブタイプの混合物であり、日局収載候補品目となっている。

Interferon Alfa(BALL-1)(インターフェロン アルファ(BALL-1))は、ヒトリンパ芽球BALL-1細胞をセンダイウイルスで誘発することにより産生される分子量13,000~21,000の糖タンパク質で、IFN- α 2、 α 7および α 8のサブタイプから構成される。

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)は、それぞれ対応する遺伝子を導入した組換え体で産生される165個のアミノ酸残基からなるタンパク質である。

Interferon Alfacon-1(インターフェロン アルファコン-1)は、ヒトIFN- α の12種類のサブタイプのアミノ酸配列において、各位置の出現頻度が最も高いアミノ酸残基をコードするように人工的に設計した遺伝子の発現により組換え体で産生される、一部N末端にメチオニン残基が付加している166個のアミノ酸残基からなるタンパク質で、インターフェロン アルファよりも高い生物活性を示す。

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)は、それぞれ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)をPEG化したもので、血中半減期が延長され、投与回数を減らすことが可能な医薬品である。

(2)「Interferon Beta」：インターフェロン ベータ類

ヒトIFN- β は、繊維芽細胞インターフェロンとして知られていたもので、ウイルスや2本鎖RNAの刺激に



	各位置のアミノ酸残基		糖鎖結合
	1(X)	17(Y)	
Beta-1a	Met	Cys	Asn80
Beta-1b	-	Ser	-

図4 Interferon Beta(インターフェロン ベータ)のアミノ酸配列

より繊維芽細胞で産生される166個のアミノ酸残基からなるN-結合型糖鎖を持つ糖タンパク質である。IFN- β 遺伝子はIFN- α と異なり1種類である。

INNではIFN- β のサブタイプはハイフンの後に数字を付けて、Interferon Beta-1(インターフェロン ベータ-1)と表す。Interferon Beta-1では、1番目と17番目のアミノ酸残基および糖鎖結合の有無が異なるものがあり、これらは数字の後のアルファベットで区別する(Beta-1a, Beta-1b)(図4)。また、混合物の場合はInterferon Beta-n1, Interferon Beta-n2などと表す。

現在、日本で承認されているのは以下の3品目である。

Interferon Beta(インターフェロン ベータ)

Interferon Beta-1a(Genetical Recombination)(インターフェロン ベータ-1a(遺伝子組換え))

Interferon Beta-1b(Genetical Recombination)(インターフェロン ベータ-1b(遺伝子組換え))

Interferon Beta(インターフェロン ベータ)は、ヒト繊維芽細胞に誘発剤を作用させて産生した166個のアミノ酸残基からなる糖タンパク質であり、悪性黒色腫、膠芽腫、髄芽腫、星細胞腫、慢性B型肝炎、慢性C型肝炎などの治療薬として使われている。

Interferon Beta-1a(インターフェロン ベータ-1a)は、CHO細胞を用いて遺伝子組換えにより製造した166個のアミノ酸残基からなる糖タンパク質で、天然型IFN- β と同じアミノ酸配列でN-結合型糖鎖を持つ。一方、Interferon Beta-1b(インターフェロン ベータ-1b)は、17番目のシステインをセリンに置換し、分子内ジスルフィド結合が正しく架橋されるようにしたもので、大腸菌

ステムを知られば薬がわかる

【糖鎖】

で製造した165個のアミノ酸からなるタンパク質である。これらはともに、多発性硬化症の治療薬として使用されている。

(3)「Interferon Gamma」：インターフェロンガンマ類

ヒトIFN- γ は、免疫インターフェロンとして知られていたもので、マイトジェンや特異抗原刺激によりT細胞で産生される、146個のアミノ酸残基からなるN-結合型糖鎖を持つ糖タンパク質で、IFN- γ 遺伝子は1種類である。IFN- α とIFN- β は構造上の類似性が高く受容体も共通しているが、IFN- γ とIFN- α 、IFN- β に類似性はなく、 α と β はI型、 γ はII型インターフェロンに分類される。

INNではIFN- γ のサブタイプはハイフンの後に数字を付けて、Interferon Gamma-1(インターフェロンガンマ-1)と表す。Interferon Gamma-1ではN末端、C末端のアミノ酸配列の異なるものを数字の後のアルファベットで区別し、Gamma-1a、Gamma-1b、Gamma-1cが定義されている(図5)。また、混合物の場合はInterferon Gamma-n1、Interferon Gamma-n2などと表す。

現在、日本では以下の2品目が承認されており、腎がん、菌状肉肉腫、慢性肉芽腫、成人T細胞白血病の治療薬として用いられている。

Interferon Gamma-1a(Genetical Recombination)
(インターフェロンガンマ-1a(遺伝子組換え))

Interferon Gamma-n1(インターフェロンガンマ-n1)

Interferon Gamma-1a(インターフェロンガンマ-1a)

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

	末端アミノ酸配列		糖鎖結合
	X	Y	
Gamma-1a	Cys-Tyr-Oys	Arg-Ala-Ser-Gln	-
Gamma-1b	Met	-	-
Gamma-1c	Met	Arg-Ala-Ser-Gln	-

図5 Interferon Gamma(インターフェロンガンマ)のアミノ酸配列

は、対応する遺伝子を導入した組換え体で産生されるアミノ酸146個からなるタンパク質である。また、Interferon Gamma-n1(インターフェロンガンマ-n1)は、ヒトミエロモサイト細胞株HBL-38をリポポリサッカライドで刺激して産生される、126、127、128、129および138個のアミノ酸残基からなる分子量約15,000~26,000の糖タンパク質の混合物である。

「-poetin」：エリスロポエチン類

「-poetin」は、エリスロポエチン(erythropoetin, EPO)型の血液因子に共通のステムである。EPOは、赤血球前駆細胞に作用して赤血球への分化と増殖を促す造血因子で、主として腎臓から分泌される。天然のヒトEPOは、165個のアミノ酸残基からなる分子量約30,000の糖タンパク質で、Asn24、38、および83にN-結合型糖鎖、またSer126にO-結合型糖鎖が結合している。糖鎖の非還元末端に結合しているシアル酸数が多いものほど血中半減期が長く、高い生物活性を示す。

ステム「-poetin」を持ち、現在、日本で承認されている医薬品には以下の2品目がある(図6)。

Epoetin Alfa(Genetical Recombination)(エポエチンアルファ(遺伝子組換え))

Epoetin Beta(Genetical Recombination)(エポエチンベータ(遺伝子組換え))

これらの医薬品は主に透析施行中の腎性貧血治療薬として用いられているほか、未熟児貧血にも用いられる。今後、日局への収載が予定されている医薬品である。

Epoetin Alfa(エポエチンアルファ)は、ヒトEPOをコードするゲノムDNAを導入したCHO細胞で産生され

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

Epoetin(Genetical Recombination)
エポエチン(遺伝子組換え)

図6 Epoetin(エポエチン)のアミノ酸配列
*N-結合型糖鎖結合位置、**O-結合型糖鎖結合位置

る165個のアミノ酸残基からなる糖タンパク質で、グリコフォーム α からなる。一方、Epoetin Beta(エポエチン ベータ)は、ヒトEPOをコードするcDNAを導入したCHO細胞で産生される165個のアミノ酸残基からなる糖タンパク質で、グリコフォーム β からなる。すなわち、この2つの医薬品のアミノ酸配列は同一であるが、結合している糖鎖の分布は異なっている。なお、グリコフォームとは、タンパク質部分の一次構造が同一で、糖鎖部分のみが異なるサブユニットのことである。

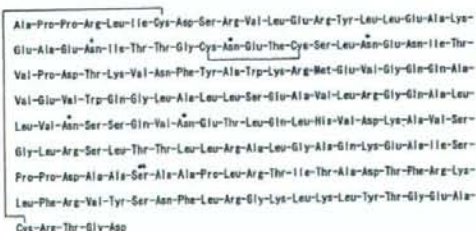
その他、ステム「-poetin」を持ちJANに登録されている医薬品として以下のものがある。

Epoetin Epsilon (Genetical Recombination) (エポエチン イブシロン (遺伝子組換え))

Darbepoetin Alfa (Genetical Recombination) (ダルベポエチン アルファ (遺伝子組換え))

Epoetin Epsilon (エポエチン イブシロン)は、ヒトEPOをコードする遺伝子を導入したBHK細胞で産生される165個のアミノ酸残基からなる糖タンパク質で、グリコフォーム ϵ からなる。Darbepoetin Alfa (ダルベポエチン アルファ)は、ヒトEPOの5カ所のアミノ酸残基を置換することによって新たに2本のN-結合型糖鎖を導入し、分子あたりのシアル酸数を最大14から22へと増加させた改変型糖タンパク質で(図7)、ヒトEPOよりも血中半減期が長い。欧米ではすでに貧血治療薬として承認されている。図7には天然型と異なるアミノ酸残基を赤字で示した。

その他、INNにはステム「-poetin」を持つ以下のものが登録されている。いずれもヒトEPOと同じアミノ酸配列を有し、異なるグリコフォームからなる糖タンパク質である。



Darbepoetin (Genetical Recombination)
 ダルベポエチン (遺伝子組換え)

図7 Darbepoetin(ダルベポエチン)のアミノ酸配列
 *N-結合型糖鎖結合位置, **O-結合型糖鎖結合位置

- Epoetin Gamma
- Epoetin Delta
- Epoetin Zeta
- Epoetin Theta
- Epoetin Iota
- Epoetin Omega

おわりに

今回は、生物薬品のステムとして、サイトカイン類に属するコロニー刺激因子類のステム「-stim」、インターロイキン類のステム「-kin」、インターフェロン類「interferon」、およびエリスロポエチン類のステム「-poetin」を紹介した。次回以降も順次、生物薬品のステムを紹介していきたい。

筆者紹介:

内田恵理子:

厚生労働省国立医薬品食品衛生研究所遺伝子細胞医薬部第一室長。医薬品の名称に関して、医薬品医療機器総合機構のJAN専門委員およびJIP名称委員を務める。

川崎ナナ:

厚生労働省国立医薬品食品衛生研究所生物薬品部第一室長。医薬品の名称に関して、医薬品医療機器総合機構のJAN専門委員およびJIP名称委員を務める。

宮田直樹:

本連載第1回(本誌2006年8月号)を参照。

参考文献

- 1) INTERNATIONAL NONPROPRIETARY NAMES (INN) FOR BIOLOGICAL AND BIOTECHNOLOGICAL SUBSTANCES (A REVIEW), INN Working Document 05.179, 15/06/2006
<http://www.who.int/medicines/services/inn/BioRevforweb.pdf>
- 2) pINNおよびrINNのリスト <http://www.who.int/druginformation/general/innlists.shtml>
- 3) 日本医薬品一般名称データベース <http://moldb.nihns.go.jp/jan/Default.htm>
- 4) 医療用医薬品の添付文書情報(医薬品医療機器総合機構) http://www.info.pmda.go.jp/info/pi_index.html
- 5) 医薬品一般名称辞典 JAN1996, (財)日本公定書協会(1996)
- 6) FDA Drug information-Product approval information-
<http://www.fda.gov/cder/drug/default.htm>
- 7) 生化学辞典, 第2版, 東京化学同人(1991)
- 8) 免疫学辞典, 第1版, 大沢利昭・小山次郎・奥田研爾・矢田純一【編】, 東京化学同人(1993)
- 9) 分子細胞生物学辞典, 第1版, 村松正實編集代表, 東京化学同人(1997)
- 10) 日経バイオ年鑑2006, バイオセンター編集, 日経バイオテク・日経バイオビジネス(2006)
- 11) 薬学用語解説, 日本薬学会 <http://www.pharm.or.jp/dictionary/>
- 12) 宮田直樹, 中野達也, 川崎ナナ, 内田恵理子, 瀧明子, 長谷川式子, 山本美智子: 平成15年度「日本薬局方の試験法に関する研究」研究報告—日本薬局方収載医薬品などの名称, 構造式, 化学名の国際調和に関する研究(第3報)—, 医薬品研究, 35(12), 627-637(2004)

平成17年度「日本薬局方の試験法に関する研究」研究報告**

—バイオ医薬品の日局収載環境の整備に関する研究—

川 西 徹*

目 的

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

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

研究 方法

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

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

研究結果及び考察

1. 指摘された問題点

回答は、6社の担当者から得ることができた。以下がそのまとめである。

1.1 構造式について

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

1.2 基原・本質について

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

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

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

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

1.3 含量規格について

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

1.4 試験法について

1.4.1 試験法の記載の簡略化

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

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

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

1.4.2 生物薬品特有の試験法の記載例の例示

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

1.4.3 製造工程由来不純物等の記載法

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

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

1.4.4 平行線検定・力価

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

1.5 生物薬品と化学薬品との規格設定の違いについて

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

1.6 試薬・試液

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

2. 作成要領の改訂に関する検討、考察

2.1 構造式の表記について

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

分子式及び分子量については、糖たん白質性医薬

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

2.2 基原・本質について

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

2.3 含量規格について

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

2.4 試験法の記載について

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

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

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

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

2.5 生物薬品と化学薬品との規格設定の違い

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

ン試験を設定する必要性についても再度検討が必要かもしれない。

2.6 試薬・試液の記載について

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

結 論

16局各条原案作成要領の生物薬品を対象とした

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

謝 辞

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

参考資料： 第16改正日本薬局方原案作成要領 生物薬品関係の改訂部分の抜粋

3.6 構造式

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

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

[例1] ペプチド性医薬品

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

Glu1, ピログルタミン酸

[例2] ペプチド性医薬品及びたんぱく質性医薬品（ヘテロダイマー）

A 鎖

OHC-MIVEQCCTS! CSLYQLENYA CGEAGFFTPE G-NH₂

B 鎖

GIVEQCIIYVL LENYIALYQL PVCQHLCGSH LVAAK

B 鎖：K35, プロセシング（部分的）

[例3] ペプチド性医薬品及びたんぱく質性医薬品（ホモダイマー）

APAERCELAALAGLAFAP RGYSLGNWVC AEPQGGSSQC VEHDCFALYP
 AAKFESNFNT QATNRNTDGS TDYGILQINS GPATFLNASQ ICDGLRGHLM
 RWWCNDGRTP GSRNLCHIPC SALLSSDITA TVRSSVAADA ISLLNGDGG
 SVNCAKKIYS DNGMNAWVA WRNRCKGTDV QLPPGCGDPK RLGPLRGFQW
 QAWIRGCRVL FPATCRPLAV GAWDESVENG GCEHACNAIP GAPRCQCAGP
 AALQADGRSC TASATQSCND LCEHFCVPPNP DQPGSYSCMC ETGYRLAADQ
 HRGEDVDDCI LEPSPCQRC VNTQGGFECH CYPNYDLVDG ECVPEVDPFCF
 RANCEYQCQP LNQTSYLCVC AEGFAPIPHE PHRCQMFCHQ TACPADCDPN
 TQASCSCPEG YILDDGFICT DIDECEGGF GSGVCTNLPG TFECIGDPK

C245. 分子間ジスルフィド結合：N322. ヒドロキシアスバラギン

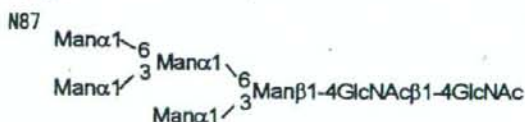
[例4] 糖たん白質性医薬品

たん白質部分

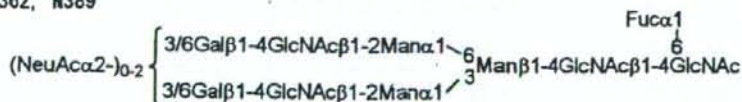
APAERCELAA ALAGLAFPAP RGYSLGNWVC AEPQPGGSQC VEHDCFALYP
 AAKFESNFNT QATNRNTDGS TDYGILQINS GPATFLNASQ ICDGLRGHLM
 RWWCNDGRTP GSRNLGNIPC SALLSSDITA TVRSSVAADA ISLLNGDGG
 SVNCAKKIVS DGNMNAWVA WRNRCKGTDV QLPPGCGDPK RLGPLRGFW
 QAWIRGCRLY FPATCRPLAV GAWDESVENG GCEHACNAIP GAPRCOCAGP
 AALQADGRSC TASATQSCND LCEHFCVNPV DQPGSYSCMG ETGYRLAADQ
 HRCEDVDDCI LEPSPCPQRC VNTQGGFECH QYPNYDLVDG ECVPEVDPGF
 RANCEYQCQP LNQTSYLCVC AEGFAPIPHE PHRCQMFQNO TACPADCDPN
 TQASCSCPEG YILDDGFICT DIDECEGGF CSGVCTNLPG TFECIGPDK

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

糖鎖部分



N362, N389



T436

