

薬の名前

STEMを知れば薬がわかる

第10回

③薬物・生理活性物質分解酵素

Glucarpidaseは、遺伝子組換え型グルタミン酸カルボキシペプチダーゼ(*Bacterium Pseudomonas*由来)である。抗がん剤メトトレキサート(Methotrexate)を加水分解して不活性型代謝物に誘導する作用を持つ。メトトレキサートは、腎障害を起こしやすく腎排泄が低下するため、血小板、白血球を減少させ敗血症を引き起こす。Glucarpidaseはメトトレキサートによる毒性に対する救済療法としてFDAに承認申請中である。

Epafipaseは、1-アルキル-2-アセチル-*sn*-グリセロ-3-ホスホコリン(1-alkyl-2-acetyl-*sn*-glycero-3-phosphocholine:血小板活性化因子;PAF)アセチルヒドラーゼである。PAFは、血小板活性化、血管透過性亢進、白血球遊走などの多彩な活性を有しており、気管支喘息などのアレルギー疾患などに関与している。PAFアセチルヒドラーゼは、PAFのアセチル基を選択的に加水分解して不活性化する。Epafipaseは、抗アレルギー薬・抗喘息薬として開発されたが、現在は中断されている。

その他に薬物分解酵素として、ペニシリン系抗菌薬を不活化するPenicillinase(*B.Cereus*由来)がINNに収載されている。

④凝固・線溶系に作用する酵素

本連載第15回(本誌2007年10月号)で取り上げた血液凝固因子、ならびに本連載第18回で取り上げたタンパク質分解酵素型、ウロキナーゼ型プラスミノゲンアクチベーター型、および組織プラスミノゲンアクチベーター型血栓溶解剤とは異なる機構で血液凝固活性あるいは血栓溶解活性を示す医薬品として、Hemocoagulase(ヘモコグラゼ)、Streptokinase(ストレプトキナーゼ)、およびAlfimepraseがある。

ヘモコグラゼは、毒蛇(*Bothrops jararaca*)の毒液から得た酵素で、トロンビン様作用およびトロンボプラスチン様作用を示す。ヘパリンに拮抗されることなく止血効果をあらわす。わが国では、肺出血、鼻出血、口腔内出血、性器出血、腎出血、創傷よりの出血の止血剤として適応されている(INN未収載)。

ストレプトキナーゼは、化膿連鎖球菌(*Streptococcus pyogenes*)が産生するタンパク質で、プラスミノゲンと1:1で複合体を形成し、遊離プラスミノゲンを活性

化する(本連載第18回でストレプトキナーゼをプロテアーゼとして解説したが、プロテアーゼではない。訂正します)。欧米では、血栓溶解剤として使用されている。国内では、ストレプトキナーゼとストレプトドルナーゼの配合剤が、手術後・外傷後の腫脹の緩解、呼吸器疾患・麻酔後に伴う喝痰喝出困難、副鼻腔炎、血栓性静脈炎に適応されていたが、現在は販売されていない。

Alfimepraseは、アメリカマムシ毒に由来するフィブリン分解作用を持つタンパク質で、遺伝子組換え技術によって作られている。血栓溶解剤として開発中である。

⑤その他

その他の酵素性医薬品として、米国ではCollagenaseが使用されている。コラーゲンは動物の結合組織を構成する主要タンパク質成分で、Collagenaseは、コラーゲンを特異的に分解する。米国では、*Clostridium histolyticum*由来Collagenaseが、コラーゲンを分解して退廃物を除去することによって肉芽組織形成や、潰瘍あるいは火傷部位の上皮形成を促すとして使用されている。その他の酵素として、ナンキョクオキアミ由来のセリンプロテアーゼであるEufauseaseがINNに収載されている。

以上、今回は、酵素を示すSTEM「-ase」を持つ医薬品の中から、糖加水分解酵素、核酸分解酵素、薬物・生理活性物質分解酵素、凝固・線溶系に作用する酵素およびその他の酵素を紹介した。

■参考文献

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

- 1) GlycoWord: <http://www.gak.co.jp/FCCA/indexj.html>
- 2) Enzyme Nomenclature: <http://www.chem.qmul.ac.uk/iubmb/enzyme/>
- 3) KEGG, Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes: <http://www.kegg.jp/kegg>

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、目的遺伝子はブ

薬の名前

STEMを知らば薬がわかる

第24回

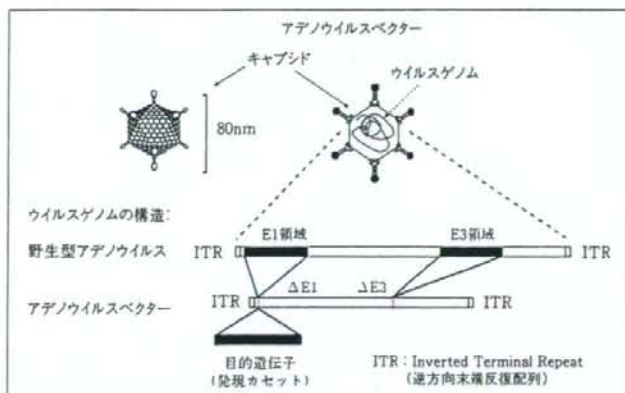


図1 非増殖性アデノウイルスベクターの構造

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STEM「-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-：バ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。

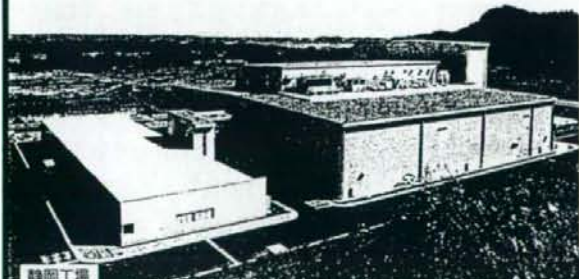
Alferminogene Tadenovecは、血管新生因子であるヒト繊維芽細胞増殖因子4 (FGF-4)を発現するアデノウイルスベクターで、E1領域にサイトメガロウイルス(CMV)プロモーターとFGF-4のcDNA配列が組み込ま

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で対応
- 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 東京都目黒区目黒本町2-17-17 ニューエンパイビル 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(588)0054

DM資料請求カードNo.129

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(ベベルミノゲンペルプラスミド)、Amolimogene Bepiplasmid、Velimogene Aliplasmidの3品目のプラスミドベクターが収載されている。

ベベルミノゲンペルプラスミドは、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、ベベルミノゲンペル

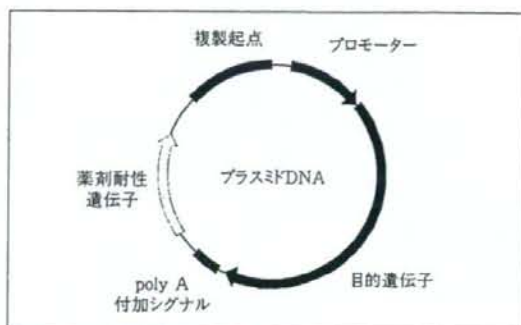


図2 プラスミドベクターの構造(例)

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遺伝子に由来するアミノ酸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 β 2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 β 2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にはシステム「-rsen」を持つ品目として、Fomivirsen, Oblimersen, Alicaforsen, Cenersen,

(5'→3')d(P-thio) (G-C-G-T-T-T-G-C-T-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-G-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-C-A)	Aprinocarsen(未承認)
(5'→3')d(P-thio) (T-C-T-T-C-C-T-C-T-C-T-A-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-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システム「-rsen」を持つ医薬品

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システム「-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, Contusogene 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、

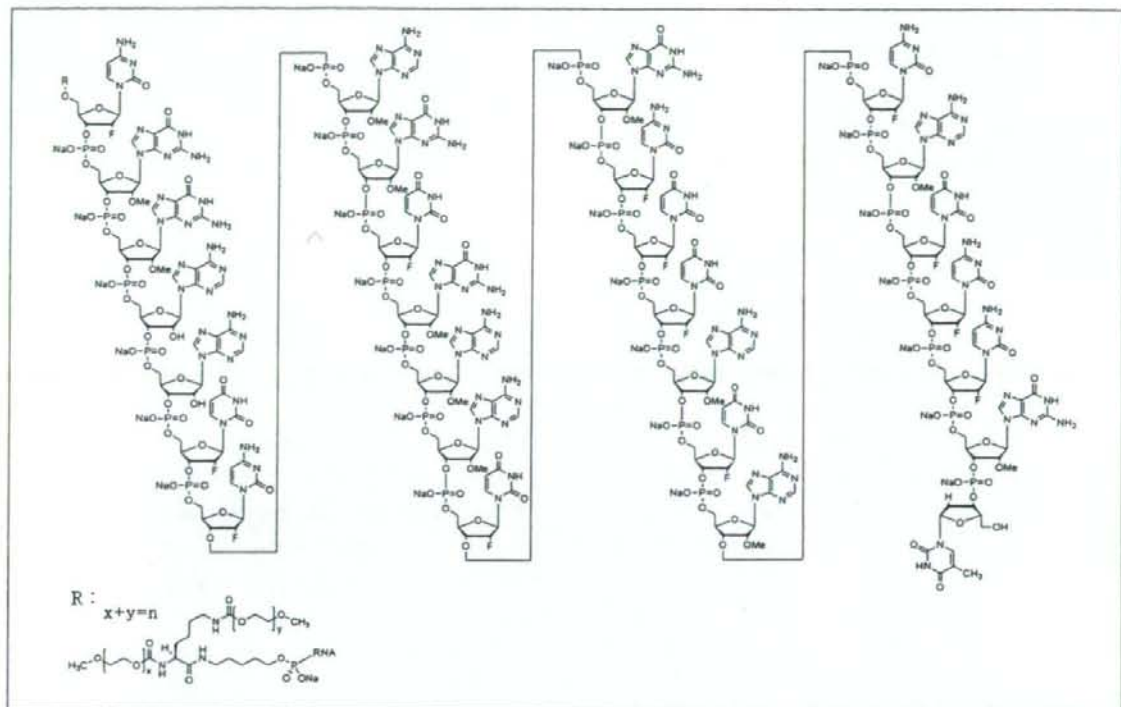


図4 Pegaptanib(ペガプタニブ)(日本未承認)の構造

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(ペガプタニブ)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。ペガプタニブは、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)。ペガプタニブはJAN記載品目であり、本連載第11回(本誌2007年6月号)のステム75では、血管新生阻害薬のステム「-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に収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品目が収載されている(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¹⁾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ウ, 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」: プロバ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。

「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)に記載される。

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と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。

ステムを知れば薬がわかる

薬の仕組み

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、 ^{90}Y 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 ^{90}Y 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品目が記載されている。

④ ^{131}I 標識放射性医薬品

^{131}I 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(^{90}Y)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IgG2a λ で、 ^{131}I 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。

「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 ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) 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($^{99\text{m}}\text{Tc}$)	$^{99\text{m}}\text{Tc}$	肝臓の機能および形態の診断
Technetium ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) Labeled Macroaggregated Human Serum Albumin Injection テクネチウム大凝集ヒト血清アルブミン($^{99\text{m}}\text{Tc}$)注射液	$^{99\text{m}}\text{Tc}$	肺血流分布異常部位の診断
Technetium ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) Human Serum Albumin Injection テクネチウムヒト血清アルブミン($^{99\text{m}}\text{Tc}$)注射液	$^{99\text{m}}\text{Tc}$	心疾患の診断
Human Serum Albumin Diethylenetriaminepentaacetic Acid Technetium ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) 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($^{99\text{m}}\text{Tc}$)注射液	$^{99\text{m}}\text{Tc}$	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	循環血流量・循環血液量・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、生物学的性質や薬理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、ベグインターフェロンアルファ-2a(Peginterferon Alfa-2a)、ベグインターフェロンアルファ-2b(Peginterferon Alfa-2b)およびベグピソマント(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	ヒト化抗体/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 が掲載されている。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に収載された。

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。

ステムを知られば薬がわかる

2009

表8 生物薬品類のステム一覧(掲載順)

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。	連載回数	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	Celmoleukin(セルモロイキン), Teceleukin(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		
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	-traknira	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), Darbepoetin 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)* ¹	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(パリビズマブ), Tocilizumab(トシリズマブ), Trastuzumab(トラスツズマブ), Bevacizumab(ベバシズマブ)* ¹	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)* ¹	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)* ¹ , Somatorelin(ソマトレリン), Pegvisomant(ペグビソマント)* ¹	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(コルチコトロピン)	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)* ¹ , Insulin(インスリン)* ¹ , 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 デテムイル)* ¹	9	Vol. 23, No. 4(2007)109(667)
60	insulin	インスリン類		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)

ステムを知られば薬がわかる

第28回

No	ステム	定義	日本で承認されている主な生物製品。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)
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	-fliermin	白血球増殖阻因子(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	-otermim	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), Ruriocog 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(アスベルギルス)), 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(イデュルスルファーゼ), Imiglucerase(イミグルセラゼ), Laronidase(ラロニダーゼ), Galsulfase(ガルスルファーゼ)*	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	Nasarpuplase(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), Montepilase(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。	連載回数	掲載巻号年 ページ (通ページ)
85	-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	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(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リ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。

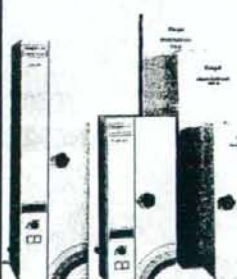
内田恵理子：第5回(本誌2006年12月号)で紹介済。

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

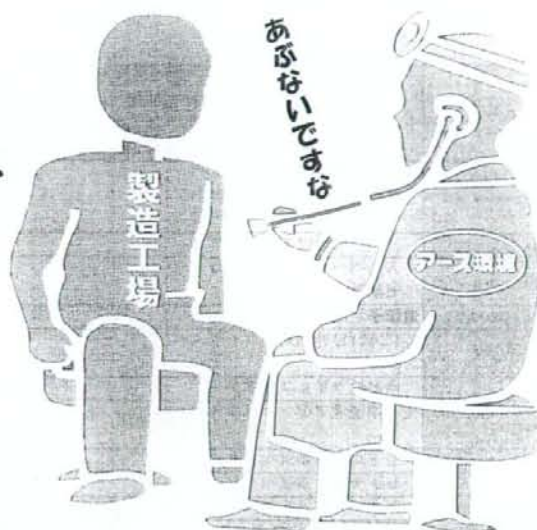
詳細はカタログをご請求下さい。

スガイケミー株式会社

本社 千代田-0043 和歌山市宇須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 大阪市中央区南船場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/sugaicmi>

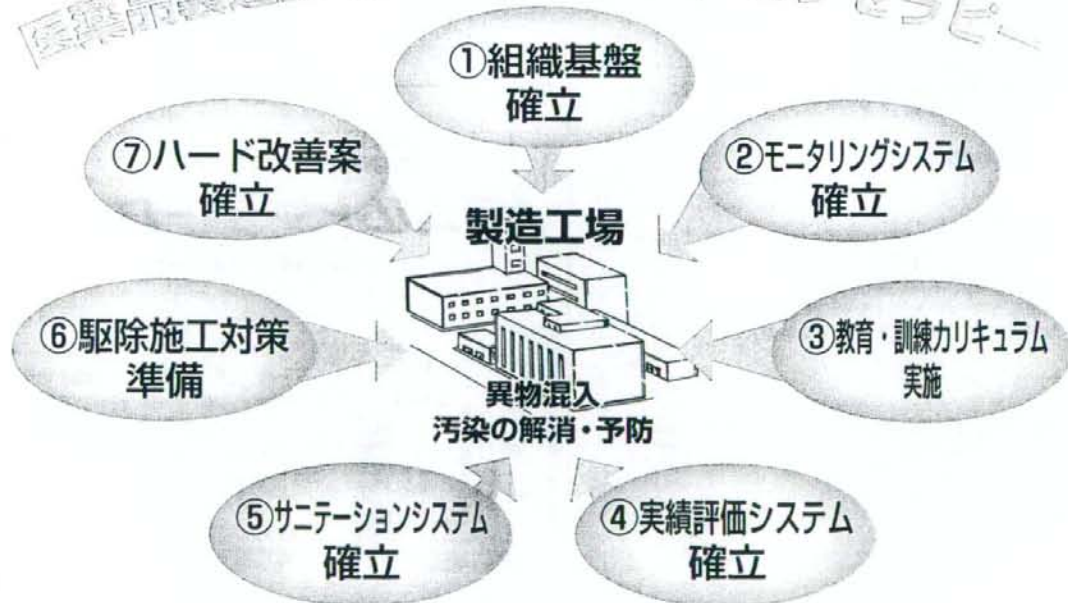
DM資料請求カードNo.78

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』



の単体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協合力で貴社の課題を解決を支援いたします。

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/>

癌に対する抗血管新生療法の現状と展望 (その1)

新見 伸吾*, 原島 瑞*, 日向 昌司*, 山口 照英*, 早川 堯夫**

State and Perspective of Anti-Angiogenic Therapy to Cancer 1

 Shingo NIIMI*, Mizuho HARASHIMA*, Masashi HYUGA*,
 Teruhide YAMAGUCHI* and Takao HAYAKAWA**

はじめに

血管新生は固形腫瘍の成長と進展において必須のステップであり、癌の主な死亡原因である。約30年前、Folkmanは腫瘍の増殖は血管新生のプロセスに依存していることを示した¹⁾。腫瘍が数ミリ以上の直径に達して進行するには血液を介した酸素及び栄養物の供給が必要であるが、両者の距離が離れているとその供給は困難である。そこで、腫瘍の成長及び進行には新しい血管の供給が必要であり、新しい血管新生のブロックにより腫瘍の成長を抑制できることを彼は提唱した。現在この概念は多くの研究により支持されている。その数年後、Gullinoは前癌状態の組織における細胞は血管新生能を獲得して癌になることを示し、血管新生の阻害は癌の抑制に用いることができることを提唱した²⁾。また、血管新生阻害療法が癌の治療法として有用であると考えられている理由は以下の点である。1個の腫瘍血管内皮細胞により約100個の腫瘍細胞が養われている。したがって、1個の腫瘍内皮細胞を死なせることにより、100個の腫瘍細胞を死なすことができる。腫瘍血管内皮細胞は正常細胞なので薬剤耐性を獲得

しないため、治療を中止後再発した場合でも最初と同じ血管新生阻害剤が有効なはずである。腫瘍細胞は多様であるため多種類の抗癌剤が必要であるが、血管内皮細胞は基本的に同じ性質をもつ正常細胞であるので、1種類の有効な阻害剤があらゆる腫瘍に有効である可能性がある。

過去30年で、一般的な血管新生、特に腫瘍の血管新生に対する我々の理解は急激に広がっており、ついに進行性の結腸直腸癌の治療に対し最初の抗血管新生治療薬としてBevacizumabが承認された。また、様々な抗血管新生治療薬を用いた60以上もの臨床試験が行われている³⁻⁷⁾。

広く受け入れられている抗血管新生の作用機構は、これら薬剤が新しい血管の形成を阻害することにより腫瘍の成長と転移を抑制するというものである。残念ながら、最近の無作為臨床試験からの結果によると、利用が可能な抗血管新生治療薬を単独で用いても中程度の客観的な奏功しか示せず、生存率を長期間にわたり延長できなかった⁸⁻¹⁰⁾。しかし、化学療法剤との併用により、VEGFに対する抗体であるBevacizumabは転移性の結腸直腸癌の患者において、生存期間を5箇月も増加させた¹¹⁾。

* 国立医薬品食品衛生研究所生物薬品部 東京都世田谷区上用賀 1-18-1 (〒158-8501)
 Division of Biological Chemistry and Biologicals, National Institute of Health Sciences, 1-18-1
 Kamiyoga, Setagaya-ku, Tokyo 158-8501, Japan

** 独立行政法人医薬品医療機器総合機構 東京都千代田区霞ヶ関 3-3-2 新霞ヶ関ビル (〒100-0013)
 Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, Shinkasumigaseki Bldg. 3-3-2 Kasumigaseki, Chiyoda-ku
 Tokyo 100-0013, Japan

このように血管新生治療薬と化学療法剤との併用が癌の治療法として有用であるのは、抗血管新生治療薬が腫瘍血管を正常な血管に改善し、酸素及び薬の腫瘍細胞に対するデリバリーを改善することによるという仮説が提唱されている。本稿ではこの新しい仮説に基づく抗血管新生治療として、たん白質及びペプチド単独あるいは化学療法剤との併用を用いた非臨床及び臨床研究の現状及び展望として腫瘍における血管新生に関する知見について概説する。なお、本稿は成書を参考にした^{3,4,7,12-17)}。

1. 腫瘍の進行における血管新生の役割

成人において、正常に起きる新血管形成は女性の生殖器官及び創傷治癒に主に限定される。そうでない場合、成人における新血管形成は癌のような病理的な状況になる。最初の段階における腫瘍の成長には正常血管の取り込みが必要であるが、腫瘍血管が発達する以前では腫瘍は休眠している¹⁸⁾。血管新生が起きるには、血管新生促進因子の効果が抗血管新生因子の効果を上回らなければならない。そのバランスが血管新生促進に傾くと、新しい血管の発達が促進され、腫瘍において血管新生を進行させるスイッチが入る¹⁹⁾。

いったん血管が発達すると、腫瘍は転移の表現系に向かって急速に増殖し進行する。最近のデータによると、腫瘍、循環内皮細胞、内皮前駆細胞及び腫瘍細胞^{20,21)}は増殖因子、サイトカイン、ホルモン²²⁾及び浸潤促進活性を有する因子^{23,24)}を遊離し、それらの因子により腫瘍の成長及び転移が促進されることが示唆されている。更に、腫瘍の血管系においては、これら細胞が新生血管を介して血管内に入り、その後離れた毛細血管から定着した転移性病巣に移動する際、転移性癌細胞播種のルートを提供する²⁵⁻²⁷⁾。癌の進行における血管新生の役割は、腫瘍内の微小血管密度及び一定の領域における血管の数が、ある種の腫瘍型において予後因子となるだけでなく転移の進展とも相関することを示す研究から明らかになっている²⁸⁾。

2. 腫瘍における血管新生の機構

腫瘍の血管形成は、少なくとも吸収、陥入、出芽(血管新生)、脈管形成という4種類の機構により起こる。腫瘍細胞は既存の血管を吸収してその周りで

増殖し、血管周囲にカフを形成する。しかし、重要な栄養物が限界以上に拡散するとカフは成長できず、腫瘍細胞の成長により生じる圧縮力により血管が崩壊する。あるいは、腫瘍により放出される増殖因子による既存の血管の肥大、管腔の分割といった一連のプロセスにより拡大した血管ネットワークが形成される。このような、陥入した微小血管の成長は腫瘍の成長、創傷治癒でも観察される²⁹⁻³²⁾。

血管形成のなかで最も広く研究されている分野は、血管新生の機構であると考えられる。血管新生の機構及び血管新生促進因子の詳細については成書³³⁾を参考にされたい。以下に血管新生の機構の要約を示す。血管新生の間、既存の血管は、正常細胞あるいは癌細胞から遊離される増殖因子に反応して透過性が亢進し、基底膜及び間質マトリックスの分解、周皮細胞の血管からの解離、内皮細胞の遊走及び増殖により血管の配列あるいは出芽が形成され、管腔は出芽の中で形成される。出芽の集合及び吻合により枝及びループが形成され、血流が形成される。これら未熟な血管は基底膜及び周皮細胞に取り込まれ、このプロセスはカナリゼーションと呼ばれる。正常な生理学的な血管新生の間では、これら血管は成熟細動脈、毛細血管、小静脈に分化する。一方、これら血管は腫瘍において未熟のままである³⁴⁻³⁷⁾。最終的に、内皮前駆細胞から形成された血島が互いに連絡しあい、胎児の発育中に原始的な血管網が形成される。骨髄あるいは末梢血から動員される循環内皮前駆細胞は腫瘍及び他の組織における生後の脈管形成にも寄与する³⁸⁻⁴⁰⁾。腫瘍の治療における最近の課題は、腫瘍の形成に対する血管新生促進の四つの機構それぞれについて相対的な役割を明確に理解し、癌の抗血管新生治療を最適化することである⁴¹⁾。

3. 腫瘍血管の構造と機能

腫瘍の成長と転移において血管は重要な役割を果たしている。そして腫瘍血管系の構造及び機能は異常である。その内皮内面は不完全であり、開窓及び細胞間接合は喪失している。基底膜は不連続なものとして存在するかあるいは消失し、周囲の周皮細胞は欠如している。組織化された血管ネットワークの構造は消失している。血管ネットワークにおいてははっきりとした細動脈、小静脈、毛細血管が欠如しており、血管の間のつながりが不完全な場合がある。

血管には拡張及び収縮した領域があり、構造上、それらは蛇行状に横に広がり不規則な形をしている。また異常な分岐及びブラインド様の末端をしている。内皮細胞の配置は異常であり、一つの位置に広い隙間で分かれているか近くでお互い積み重ねられている。内皮細胞は共通の内皮マーカーに対する反応性が消失している。同様に、壁細胞のパターン及び機能も異常である。腫瘍に関連した周皮細胞は異常なたん白質発現と形態を示す。興味深いことに、異常な周皮細胞は内皮細胞と弱く結合しており、高い血管透過性の原因となっている。

このような血管の異常により、腫瘍の灌流は一様でなく腫瘍の間質内圧は高くなる^{42,43}。高い間質内圧は腫瘍血管の透過性亢進の原因の一つともなる。通常、血管は血管内から外側へ液圧の勾配を維持することができるが、腫瘍ではこの勾配が消失して血管壁の外側と内側の圧力が同じになる。同様に、正常組織では、血管内の膠質浸透圧が外側に比べてはるかに高くなるが、腫瘍では血管の透過性亢進によりほとんど等しくなる。このような正常時とは逆の血管と腫瘍の間の勾配圧力の形成により、血管から腫瘍に対する高分子量治療薬のデリバリーが損なわれる。また、腫瘍の灌流が一様でないことにより、化学療法剤だけでなく酸素、栄養物を含むすべての血液により運ばれる分子のデリバリーが損なわれる。腫瘍血管の障害及び先に述べた血管構造の異常により、腫瘍血管の透過性が亢進し腫瘍における血流が緩やかになる。その結果、低酸素とアシドーシスが起きる。低酸素は活性酸素のアペイラピリティを減少させ、薬物及び放射線療法に対する抵抗性が増加する。更に、遺伝子の不安定性が誘導され、血管新生及び転移に関与する遺伝子がアップレギュレートされる^{44,45}。更に、腫瘍に侵入する免疫細胞の細胞傷害性効果が損なわれる。このようにして、病的な腫瘍血管系により細胞傷害性治療及び宿主の免疫細胞から腫瘍が防御される。

4. 腫瘍における VEGF の発現

結腸直腸、肝細胞、肺、胸部、子宮内膜癌及び急性骨髄性白血病を含む多くの癌で VEGF 及びその受容体が過剰発現することがわかっているが⁴⁶⁻⁴⁹、その意義については十分に理解されていない。VEGF の発現は結腸直腸癌、乳癌、小細胞及び非小

細胞肺癌の患者におけるネガティブな予後因子であることが示されている⁵⁰⁻⁵³。他方、胃癌及び子宮内膜腺癌の患者における研究では VEGF 発現と予後に相関はみつかっていない^{54,55}。

5. 血管新生阻害剤

様々な種類の血管新生阻害剤が発見あるいは開発されており、非臨床試験においてその有効性が示されている。以下にその血管新生阻害剤の非臨床試験の結果及びその作用機構について紹介する。なお、その中の主なものについて血管新生における作用部位を Fig. 1 に示す。

5.1 抗 VEGF 抗体

Kim らはマウス神経芽腫モデルにおける腫瘍の成長を抗 VEGF 中和抗体が完全に阻止することを初めて示した⁵⁶。モノクローナル抗体 (2C3) はマウスにおける腫瘍異種移植に対して抗腫瘍活性を有する。2C3 は VEGFR1 ではなく VEGFR2 と VEGF の相互作用をブロックする。2C3 は、齧歯類モデルに異種移植された多くのヒト腫瘍セルラインにおいてその腫瘍の増殖を抑制する⁵⁷。なお、その抑制効果は投与ルートあるいは腫瘍の位置に関係ない。アッセイした腫瘍型には横紋筋肉腫、グリア芽腫、平滑筋肉腫、結腸腺癌、肝芽腫、ウイルス腫瘍、卵巣、前立腺、乳腺のがんが含まれる。一方、セルラインを用いた *in vitro* の研究では 2C3 は腫瘍細胞の増殖には影響を示さないことから、腫瘍の抑制は血管新生の阻害を介していることが示唆された⁵⁸。また、肝臓に転移性の直腸癌のマウスモデルの評価において、2C3 は肝臓に転移した癌の数を低下し大きさも小さくする⁵⁹。Bevacizumab は組換えヒト化抗 VEGF 抗体であり、VEGF のすべてのアイソフォームに対して強い親和性を有する⁵⁹。Bevacizumab は内皮細胞において増殖、血管の透過性、血管新生を含む VEGF により誘導される様々な作用を阻害する。Bevacizumab は数々の *in vivo* の腫瘍モデルにおいて腫瘍の成長を抑制し^{56,58,60,61}、特定の化学療法剤と相乗性を示す^{60,62}。

5.2 VEGF-Trap

In vivo における半減期を延長しながら、高い親和性を維持するために要求される条件を満たすことにより、薬物学的な性質を顕著に高める非常に強い親和性の VEGF ブロッカーが作られた。VEGF-

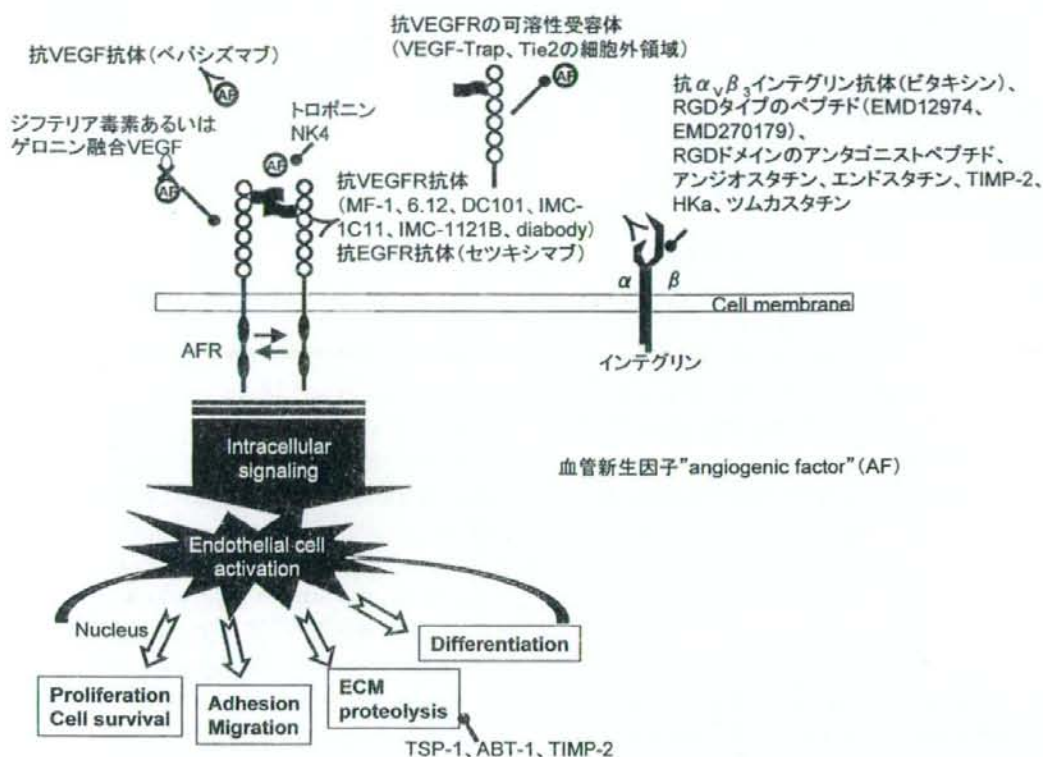


Fig. 1 血管新生阻害剤の作用部位

TrapはVEGFR1の誘導体であり、VEGFR1とVEGFR2両方の細胞外ドメインをIgGのFcフラグメントに融合したものである⁶³⁾。したがって、ヒトにおける免疫原性の可能性は最小限に抑えられている。この分子はBevacizumabと同様に細胞表面受容体からVEGFを遮蔽するが、BevacizumabよりもVEGFに対する親和性ははるかに高い^{63,64)}。VEGF-Trapはその高い親和性と*in vivo*における長い半減期から、最も強力な効果的なVEGFブロッカーの一つであり、マウス及びヒトVEGFに対する親和性はピコモルオーダーである⁶³⁾。VEGF-Trapの投与によりマウスメラノーマ、ヒト横紋筋肉腫及びラットグリオーマを含む様々な腫瘍セルラインの増殖及び血管新生が顕著に阻害される⁶⁵⁾。神経芽細胞腫の異種移植モデルにおいて、高投与量のVEGF-Trapで処理すると腫瘍の成長が阻害される⁶⁵⁾。その場合、腫瘍にはほとんど血液が供給されておらず、最も強く阻害された腫瘍では基本的に血管がなかった。腫瘍が形成される際、糸球体から構

成される球状の構造が血管枝に形成され、血液を供給することにより腫瘍の形成を促進すると考えられている。高濃度のVEGF-Trapはこの球状構造をアポトーシスにより退行させるが、低濃度のVEGF-Trap及び抗VEGF抗体では起こらない。この知見からVEGF-Trapによる血管系の退行は選択的であることが示唆される。この腫瘍成長の阻害は同じ腫瘍の治療に効果的でもあるVEGFR2の中和抗体であるDC101よりも10倍低い投与量で得られる⁶³⁾。

これら最初の知見はVEGF-Trapの効果を他の腫瘍系で研究している多くの報告で確かめられた。VEGF-Trapはマウス異種移植モデルで神経芽腫の阻害に効果的であり、その効果はVEGFのモノクローナル抗体における治療効果よりも大きい⁶⁵⁾。VEGF-Trapは既存の腫瘍血管系を縮小させ、その結果、定着した原発性腫瘍と転移性腫瘍は完全に縮小する⁶⁶⁻⁷⁰⁾。注目すべきことに、VEGFをブロックすると播種性の卵巣癌における血管の劇的な再