

ブレドニゾン錠の溶出率と溶存酸素量の関係 アラセプリル錠の溶出率と溶存酸素量の関係
 Fig. 15 錠剤の溶出率に及ぼす脱気の影響—USP プレドニゾンキャリアレーター, 市販品セタプリル錠—

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

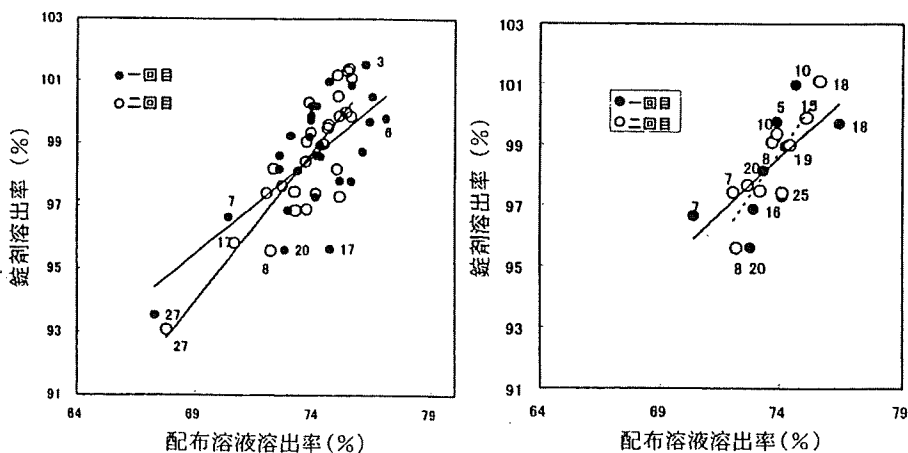
4.3 定量操作のばらつき

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

国立医薬品食品衛生研究所では、指定検査機関の

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

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



配付溶液の溶出率と錠剤の溶出率 同一メーカーの全自動溶出試験器を使用した10機関のデータ

Fig. 16 定量操作由来のばらつき—塩酸カルテオロール錠—

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

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

5.1 PTPシート保存後の溶出の低下

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

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

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

本薬剤師会で収集された錠剤の結果ではpH6.8での溶出率はかなり悪くなっていました。これは非常に多数のメーカーで見られ、必ずしも製剤の処方の問題ではない可能性が考えられたので検討を行いました。

例えば、錠剤Aの場合は、Fig. 18に示すようにpH6.8では薬剤師会保存の方が溶出時間は遅くなりますが、pH4.0ではむしろ早くなるという傾向が認められました。

日本では品質再評価は試験溶液のpHを6.8で設定しましたが、USPではpH4.0で溶出試験を行っていたため、諸外国では保存安定性に関する報告ではむしろ溶出が早くなるとの報告があり、遅くなるとの報告は今までは見られませんでした。

5.2 DSCチャート

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

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

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

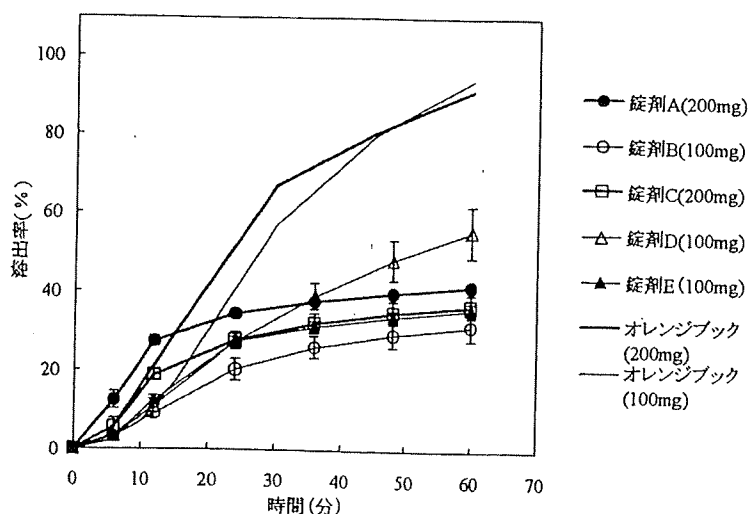


Fig. 17 ノルフロキサシン錠のPTPシート保存後の溶出の低下
 日本薬剤師会, 国立医薬品食品衛生研究所

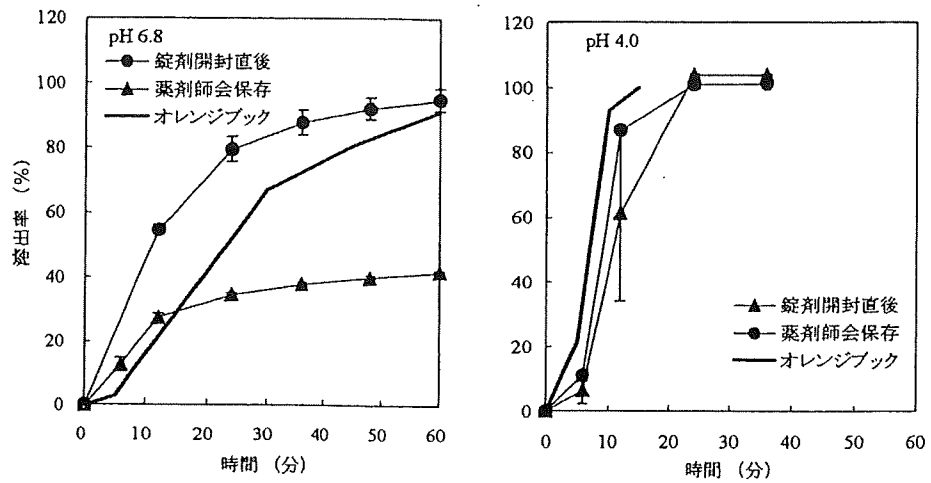


Fig. 18 ノルフロキサシン錠剤のPTPシート保存後の溶出挙動変化 (1)
錠剤 A (200 mg)

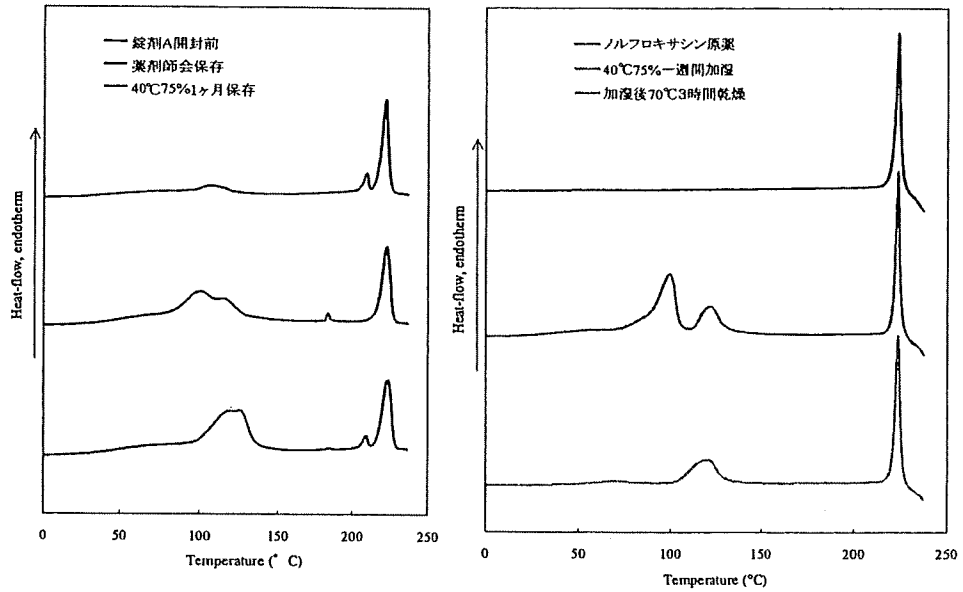


Fig. 19 錠剤及び原薬のDSCチャート変化

装置：TA Instruments DSC Q-10

測定条件：昇温速度 5°C/min

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

5.3 近赤外分光測定

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

(Fig. 20).

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

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

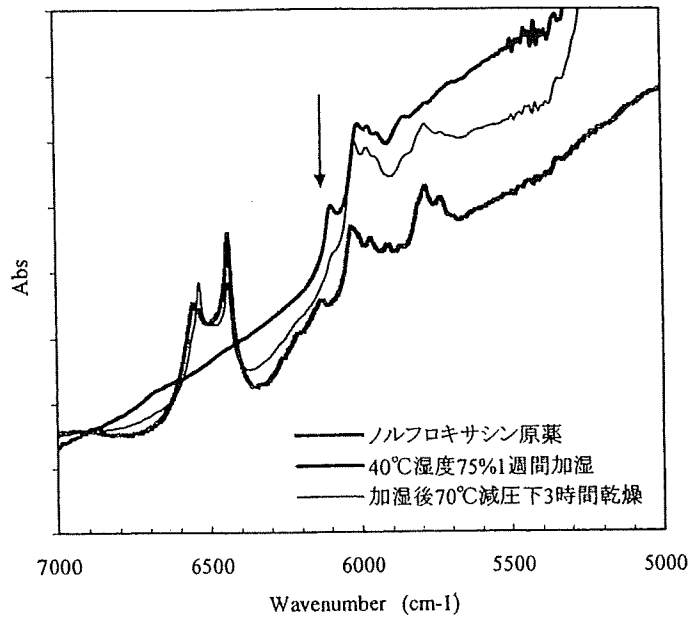


Fig. 20 近赤外分光測定：原薬の吸湿後のスペクトル変化

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

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

錠剤を測定しても水分による影響がピークに現れました。

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

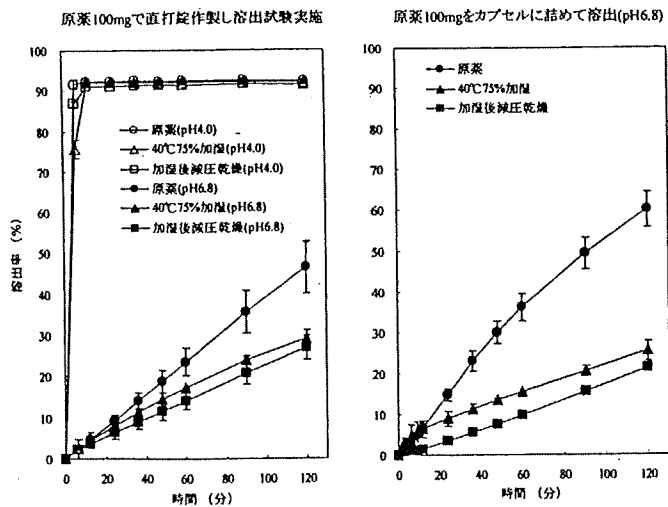


Fig. 21 原薬、吸湿後、吸湿後乾燥状態からの溶出挙動
溶出の状態 原薬：大きく膨張；加湿：ほとんど変わらず；
加熱後乾燥：やや膨張

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

5.4 対応

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

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

6. 医薬品の品質に関わる誌上報告例

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

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

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

Table 17 平成12年以後の後発医薬品の溶出試験結果の紙上発表例

平成13年 徳島県製薬指導所事業報告 ⁹⁾
塩酸ジルチアゼム (平成11年10月オレンジブック)
・規格は適合、溶出パターンが異なる。
平成14年 薬学雑誌 ¹⁰⁾
プレドニゾン錠 局方品 シメチジン服用患者症状悪化
・4液性の他pH6.0で試験。pH6.0, 6.8で非同等であった。
・局方品は、4液性の溶出性は検討されていない。今後の課題
平成14年 日本病院薬剤師会雑誌1誌 ¹¹⁾
ロキソプロフェンナトリム 平成11年10月オレンジブック
・pH1.2での溶出試験、再評価前は溶出悪かったが改善。
・平成12年病院薬学に、先発インタビュフォームの試験条件pH1.2で試験し、後発の酸性での溶出が悪いと報告 ¹²⁾
・オレンジブックの規格は水を試験液。
平成17年 日本病院薬剤師会雑誌 ¹³⁾
塩酸チクロピジン 平成12年3月オレンジブック
・規格に適合していた。4液性の試験なし。添加剤は異なる。
・後発医薬品では作用が同等であれば添加剤の種類は問わない。
平成17年 医学と薬学 ¹⁴⁾
オメプラゾール 平成17年3月ステップ4規格(案)で試験。
・規格試験のみ実施。6製剤中4製剤が規格に適合しない。
・案の状態ではまだ、製剤の処方変更が終了していない。
平成17年 医学と薬学 ¹⁵⁾
テオフィリン徐放性ドライシロップ。平成15年7月オレンジブック
・4液性溶出パターン一致、生物学的同等性問題なし。

今後検討する必要があると思われます。

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

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

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

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

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

文 献

1) 厚生労働省健康局国立病院部政策医療課長，経

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

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



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



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

名古屋市立大学大学院薬学研究科
宮田直樹
NAOKI MIYATA

Faculty of Pharmaceutical Sciences, Nagoya City University

はじめに

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

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

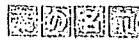
医薬品の分類をさらに小分類に分ける必要がある場合

表1 生物薬品の主な分類とステムの例

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

*1: 暫定ステム

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



システムを知れば薬がわかる



した。

同一のシ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、シ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、システムは「-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システムであるが、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、システム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)類に共通のシステムである。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	接尾語	医薬品名
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	Damiplestim 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(オペレルベキン)
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)	-iredekin	Cintrededin Besudotox
ニューロトロピン(インターロイキン-78, 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。

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

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

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

○結合型糖鎖結合位置

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

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

Filgrastim (Genetical Recombination)
フィルグラスチム (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-Leu-Ala-Gly-Cys-Leu-Ser-Gln-Leu-His-Ser-Gly-Leu-Phe-Leu-Tyr-Gln-Gly-Leu-Leu-Gln-Ala-Leu-Glu-Gly-Ile-Ser-Pro-Glu-Leu-Gly-Pro-Thr-Leu-Asp-Thr-Leu-Gln-Leu-Asp-Val-Ala-Asp-Phe-Ala-Thr-Thr-Ile-Trp-Gln-Gln-Met-Glu-Glu-Leu-Gly-Met-Ala-Pro-Ala-Leu-Gln-Pro-Thr-Gln-Gly-Ala-Met-Pro-Ala-Phe-Ala-Ser-Ala-Phe-Gln-Arg-Arg-Ala-Gly-Gly-Val-Leu-Val-Ala-Ser-His-Leu-Gln-Ser-Phe-Leu-Glu-Val-Ser-Tyr-Arg-Val-Leu-Arg-His-Leu-Ala-Gln-Pro

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

ステム「-gramostim」を持つINNは以下のものがある。

Molgramostim

Ecogramostim

Regramostim

Sargramostim(サルグラモスタチム)

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(サルグラモスタチム)はヒトGM-CSFの23番目のアルギニンをロイシンに置換したGM-CSF誘導体で、遺伝子組換えにより酵母で製造した糖タンパク質である。米国では化学療法後の白血球増加薬として承認されている。JANに登録され、クロール病患者の治療薬として臨床開発中である。

(3)「-mostim」：マクロファージコロニー刺激因子類

「-mostim」は、マクロファージコロニー刺激因子



ステムを知れば薬がわかる



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

ステム「-mostim」を持つINNは以下のものがある。

Cilmostim

Lanimostim

Mirimostim(ミリモスチム)

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

(4)「-plestim」: インターロイキン-3類

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

ステム「-plestim」を持つINNには以下のものがある。

Muplestim(ムプレスチム)

Daniplestim

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

(5)「-distim」: 2種類のコロニー刺激因子の融合タンパク質

「-distim」は、2種類の異なるコロニー刺激因子の融

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

Leridistim

Milodistim

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

(6)その他の「-stim」類

INNにはその他の「-stim」として、以下のものが登録されている。

Ancestim(アンセスチム)

Garnocestim

Pegacaristim

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

Garnocestimは、白血球遊走活性を有するCXCケモカインのひとつである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 trombopoietin (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(オプレルベキン)は遺伝子組換えで製造されたIL-11の2-178番目のアミノ酸残基に相当するタンパク質である。血小板増殖因子として開発が進められ、米国では血小板減少症治療薬として承認されているが、日本では承認申請が取り下げられている。

②「-nakinra」：インターロイキン-1受容体アンタゴニスト

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

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ステムはなく, 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。

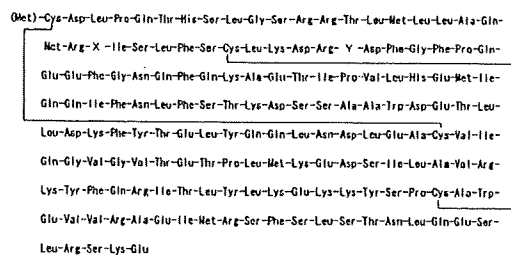
(1)「Interferon Alfa」: インターフェロン アルファ類

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。

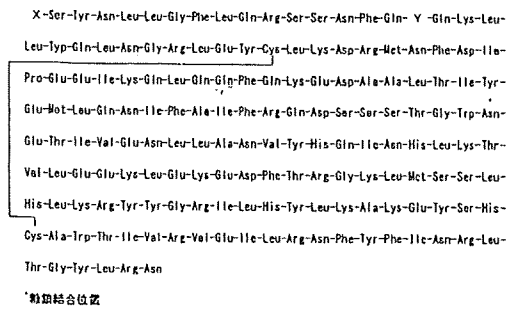
Interferon Alfa-2a(インターフェロン アルファ-2a)、Interferon Alfa-2b(インターフェロン アルファ-2b)は、それぞれ対応する遺伝子を導入した組換え体で産生される165個のアミノ酸残基からなるタンパク質である。

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

図5

ステムを知られば梁がわかる

特徴

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、菌状息肉症、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-Cys	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、ヒトミエロモノサイト細胞株HBL-38をリボ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-
Cys-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。

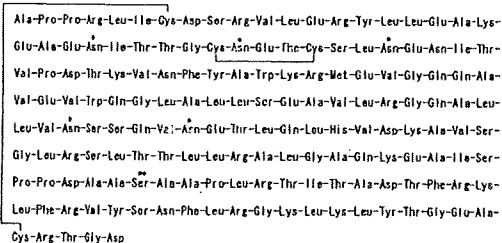
その他、ステム「-poetin」を持ちJANに登録されている医薬品として以下のものがある。

Epoetin Epsilon (Genetical Recombination) (エポエチン イプシロン(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 イプシロン)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JP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JP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iINNのリスト <http://www.who.int/druginformation/general/inlists.shtml>
- 3) 日本医薬品一般名称データベース <http://moldb.nihs.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)



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7回

国立医薬品食品衛生研究所

川崎ナナ, 内田恵理子

NANA KAWASAKI, ERIKO UCHIDA

National Institute of Health Sciences

名古屋市立大学大学院薬学研究科

宮田直樹

NAOKI MIYATA

Faculty of Pharmaceutical Sciences, Nagoya City University

はじめに

本連載第6回(本誌2007年1月号)では、化学薬品類のステムの中で、中枢神経系に作用する薬のステム、

「-ampanel」：アミノヒドロキシメチルイソキサゾールプロピオン酸(AMPA)受容体拮抗薬

「-fylline(-phylline)」：N-メチルキサンチン系中枢神経興奮薬

「-racetam」：ピラセタム系脳機能改善薬

「-piprazole」：フェニルピペラジン系向精神薬

「-azepam」：ジアゼパム系抗不安薬・鎮静薬

「-azenil, -carnil, -quinil」：ベンゾジアゼピン受容体作用薬

「-bamate」：プロバンジオールおよびペンタンジオール系精神安定薬

「-perone」：4'-フルオロ-4-ピペリジノブチロフェノン系精神安定薬

「-peridol」：ハロペリドール系抗精神病薬

「-peridone」：リスペリドン系抗精神病薬

「-pidem」：ゾルピデム系催眠鎮静薬

「-pride」：スルピリド系抗不安薬・鎮静薬

「-spirone」：Buspirone系抗不安薬

「-zafone」：Alozafone系抗不安薬

を紹介した。

今回は、生物薬品類のステムの第2回目として、免疫機能を調節する薬のステム、

「-mab」：モノクローナル抗体

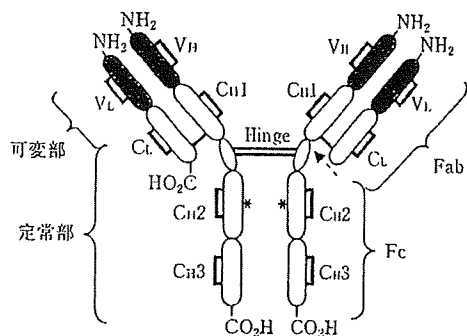
「-cept」：受容体分子

を紹介する。

「-mab」：モノクローナル抗体

「-mab」は、モノクローナル抗体(monoclonal antibody)を表すステムである。モノクローナル抗体とは、一種類の抗原決定基とだけ反応する免疫グロブリンで、一次構造が均一である。免疫グロブリンは作用と構造から、IgG, IgM, IgA, IgD, およびIgEの5つのクラスに分類される。ヒトのIgGはさらにIgG1, IgG2, IgG3, およびIgG4の4つのサブクラスに分けられる。モノクローナル抗体を本質とする医薬品は抗体医薬品と呼ばれ、その多くはIgG1である。

ステムを知らば薬がわかる

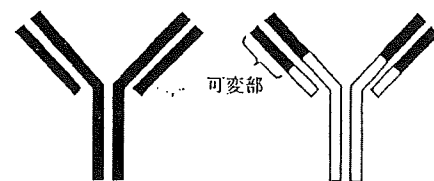


—:ジスルフィド結合, *:N-結合型糖鎖, - - -:パepsin作用部位

図1 IgG1の構造

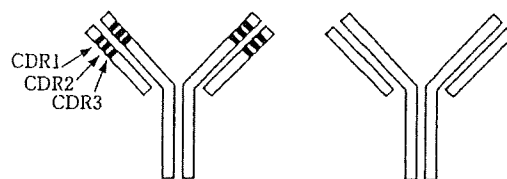
5つのクラスの基本構造は共通である。図1にIgG1の基本構造を示す。IgG1は2本のH鎖(Heavy chain)と2本のL鎖(Light chain)の計4本のポリペプチド鎖から構成される。H鎖とL鎖の分子量はそれぞれ約50,000と約25,000で、抗体1分子には合計16本のジスルフィド結合が存在する。H鎖とL鎖ともにN末端から約110番目までのアミノ酸残基部分(図1のV_LおよびV_H部分)は、抗原特異性を決定する部分で、可変部と呼ばれる。可変部の中でも一次構造に特に著しい多様性が見られ、抗原分子と相補的な立体構造を形成して抗体の特性を決める部分は、相補性決定部(complementarity-determining region, CDR)と呼ばれる。CDRの立体構造保持に働く枠組み領域はフレームワーク部と呼ばれ、両者はモザイク状に配置している。H鎖とL鎖の残りの部分(図1のC_L, C_H1, C_H2, およびC_H3部分)は抗原特異性とは無関係に一定しているので、定常部と呼ばれる。IgG1にパepsinを作用させると、H鎖のはほぼ中央にあたる225と226番目のアミノ酸残基の間が切断される。L鎖とH鎖の可変部を含むN末端半分をFab、また、H鎖の定常部からなるC末端半分をFcと呼ぶ。

モノクローナル抗体は、従来は主にマウスなどの異種動物を用いて、免疫グロブリンを産生するB細胞と増殖能力を持つ腫瘍細胞の細胞融合技術によって製造されていた。しかし、現在医薬品として用いられるモノクローナル抗体は、遺伝子組換え技術によってCHO細胞などを用いて製造されている。特に最近では、異種で作製した



マウスモノクローナル抗体

キメラモノクローナル抗体



ヒト化モノクローナル抗体

ヒトモノクローナル抗体

図2 モノクローナル抗体の構造

モノクローナル抗体の免疫原性を低減し、よりヒト抗体に近づけるため、ヒト抗体と異種抗体を融合したモノクローナル抗体の開発が活発である。モノクローナル抗体は種によって、異種モノクローナル抗体(主にマウスモノクローナル抗体)、キメラモノクローナル抗体、ヒト化モノクローナル抗体、およびヒトモノクローナル抗体の4つの型に分類される(図2)。キメラモノクローナル抗体は異種モノクローナル抗体の可変部とヒト抗体の定常部を融合した分子である。ヒト化モノクローナル抗体はヒト抗体のCDRのみを異種モノクローナル抗体のCDRと置き換えたモノクローナル抗体である。しかし、これらは異種抗体断片を含むため、HACA(human anti-chimeric antibody)やHAHA(human anti-human antibody)反応が引き起こされる。そこで、すべての領域がヒト型から構成される完全ヒトモノクローナル抗体の開発も進められている。ヒトモノクローナル抗体は、ファージディスプレイ法やトランスジェニック法によって製造されている。

抗体医薬品は、抗原との結合による抗原の直接的な機能阻害作用だけでなく、抗体依存性細胞傷害(ADCC)活性や補体依存性細胞傷害(CDC)活性を持つ。現在、抗がん剤、感染症治療薬、抗血栓剤などの循環器用薬、免疫抑制剤、自己免疫疾患治療薬(クローン病)、慢性関節リウマチ治療薬、抗アレルギー剤、抗炎症剤、血管形成異常に対する治療薬として上市あるいは開発されている。抗体医薬品の売り上げは年間1,000億円ともいわれ、今

表1 構造遺伝子の種によって分類されるサブシステム

	ヒト
	マウス
	ラット
	ハムスター
	霊長類
	キメラ
	ヒト化
	ラット・マウスハイブリッド

表2 対象疾患および標的的部位によって分類されるサブシステム

	バクテリア
	骨
	心血管
	炎症性病変
	免疫調節
	ウイルス

* 暫定サブシステム

表3 腫瘍の種類によって分類されるサブシステム

	大腸がん
	精巣がん
	卵巣がん
	乳がん
	黒色腫
	前立腺がん
	その他腫瘍全体

後その数は増大すると予想されている。

モノクローナル抗体のステム「-mab」は、構造遺伝子の由来(種)によってサブシステムに分類される(表1)。さらに、対象疾患や標的的部位、または対象とする腫瘍の種類によってもサブシステムがつけられる(表2、表3)。

放射性ラベル化合物や合成化合物が共有結合したモノクローナル抗体には、抗体名の後にその化合物の名前をつける。モノクローナル抗体を放射性同位体のキャリアとして用いる場合は、放射性同位体のINNを抗体名の前につける(例、Technetium (^{99m}Tc) Pintumomab)。また、毒素(toxin)を共有結合したモノクローナル抗体には、「-toxa-」をつける。

(1) 「-omab」：マウスモノクローナル抗体

「-omab」は、マウスモノクローナル抗体(mouse monoclonal antibody)を示す。JANにはIbiritumomab Tiuxetan(イブリツモマブ チウキセタン)が収載されている(図3)。イブリツモマブはB細胞性の悪性リンパ腫に多く発現しているCD20を認識するIgG1で、腫瘍を標的とすることを示すサブシステム「-tu(m)-」を持つ。金属キレート剤であるチウキセタンが共有結合したイブリツモマブ チウキセタンは、放射性同位元素と組み合わせることによって、CD20を認識し、B細胞を死滅させる。イブリツモマブ チウキセタンはCD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫治療薬として2002年に米国で承認されている。日本では希少疾病用医薬品等指定品目の1つとなっている。

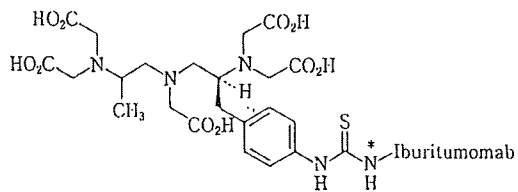


図3 Ibiritumomab Tiuxetan(イブリツモマブ チウキセタン)の構造(日本承認申請中)

他に「-omab」をサブシステムに持つ品目として41種類の抗体がINNに収載されている。

(2) 「-ximab」：キメラモノクローナル抗体

「-ximab」は、キメラモノクローナル抗体(chimeric monoclonal antibody)を示す。現在、日本で承認されている医薬品には、以下の3品目がある。

Basiliximab(Genetical Recombination)(バシリキシマブ(遺伝子組換え))

Infliximab(Genetical Recombination)(インフリキシマブ(遺伝子組換え))

Rituximab(Genetical Recombination)(リツキシマブ(遺伝子組換え))

バシリキシマブは活性化T細胞表面のインターロイキン(IL)-2受容体 α 鎖(CD25)を標的とするIgG1で、IL-2によって誘導されるリンパ球の分化・増殖を抑制する。腎移植後の急性拒絶反応抑制薬として2002年に承認された。免疫機能調節薬を示すサブシステム「-li-」を持つ。

インフリキシマブは腫瘍壊死因子(TNF- α , Tumor necrosis factor- α , 本稿で紹介するステム48(1)「TNF- α 阻害薬」を参照)を標的とするIgG1で、クローン病治療薬として利用されている(2002年承認)。また、現在、ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎治療薬として希少疾病用医薬品の指定を受けている。免疫機能調節薬を示すサブシステム「-li-」を持つ。

リツキシマブはCD20を標的分子とするIgG1で、2001年にCD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫の治療薬として承認された。腫瘍を標的とすることを示すサブシステム「-tu-」がつけられている。

これ以外にJANに収載されている医薬品として以下の品目がある。

Abciximab(Genetical Recombination)(アブキシマブ(遺伝子組換え))

Cetuximab(Genetical Recombination)(セツキシマブ)

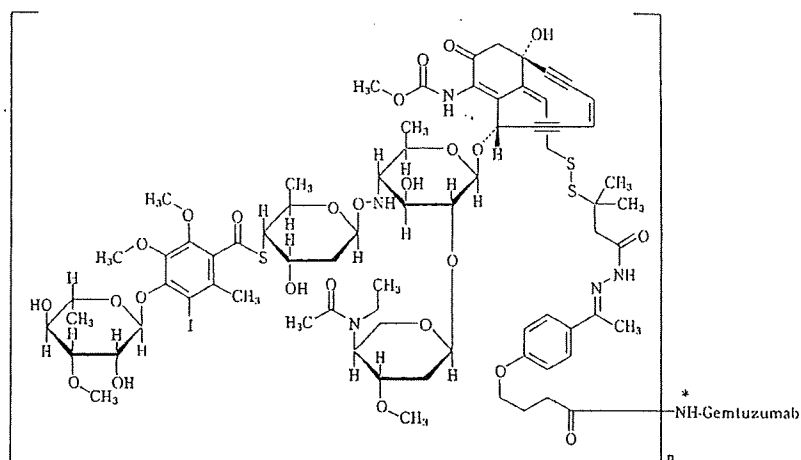


図4 Gemtuzumab Ozogamicin(ゲムツズマブ オゾガマイシン)の構造(2005年日本承認)

(遺伝子組換え)

アブシキシマブは血小板膜に発現するインテグリン $\alpha 2 \beta 3$ を認識するIgG1で、Fab部分のみからなる。米国では1994年に経皮的冠動脈形成術後の再狭窄治療薬として承認されている。サブシステム「-ci-」は心臓血管を標的とすることを意味する。

セツキシマブはEGF受容体を認識するIgG1で、米国では大腸がん治療薬として2004年に承認された。腫瘍を標的とするサブシステム「-tu-」を持つ。

2006年6月現在、INNにはこれらの品目を含む15品目が収載されている。

(3) 「-zumab」：ヒト化モノクローナル抗体

「-zumab」は、ヒト化モノクローナル抗体(humanized monoclonal antibody)を示す。現在、日本で承認されている医薬品には、以下の4品目がある。

Gemtuzumab Ozogamicin(Genetical Recombination)
(ゲムツズマブ オゾガマイシン(遺伝子組換え))

Palivizumab(Genetical Recombination)(パリビズマブ(遺伝子組換え))

Tocilizumab(Genetical Recombination)(トシリズマブ(遺伝子組換え))

Trastuzumab(Genetical Recombination)(トラスツズマブ(遺伝子組換え))

ゲムツズマブは急性骨髄性白血病細胞の細胞表面抗原CD33を認識するIgG4で、腫瘍を標的とする抗体を示すサブシステム「-tu-」を持つ。図4にゲムツズマブのリジン残基にオゾガマイシンがアミド結合したゲムツズマブ

オゾガマイシンの構造を示す。この医薬品は、白血病細胞のCD33に結合して細胞内に取り込まれると、リソソーム内で分解されてオゾガマイシンを遊離し、細胞を傷害する。ゲムツズマブ オゾガマイシンは再発または難治性のCD33陽性の急性骨髄性白血病治療薬として2005年に承認された。

パリビズマブはRSウイルス(respiratory syncytial virus)Fタンパク質を認識するIgG1で、小児RSウイルス感染治療薬として2002年に承認された。サブシステム「-vi-」はウイルスを標的としていることを示す。

トシリズマブはIL-6受容体を認識するIgG1で、2005年、わが国において世界に先駆けてキャッスルマン病治療薬として承認された。キャッスルマン病は腫瘍リンパ節から大量のIL-6が産生されるリンパ増殖性疾患で、症状および病態にIL-6が関わっている。トシリズマブはIL-6とその受容体の結合を競合的に阻害する。免疫機能調節作用を示すサブシステム「-li-」を持つ。関節リウマチ治療薬としての承認申請に向けて、臨床第Ⅲ相試験が実施されている。

トラスツズマブは乳がんに過剰発現するHER2を認識するIgG1で、HER2陽性転移性乳がん治療薬として2001年に承認された。HER2に結合してシグナルが細胞内に伝わるのを阻害するとともに、免疫細胞を呼び寄せがん細胞を破壊する。腫瘍を標的とすることを示すサブシステム「-tu-」を持つ。

「-zumab」を持つ他の品目としてJANには以下の2品目が収載されている。

Omalizumab(Genetical Recombination)(オマリズマ

ブ(遺伝子組換え))

Bevacizumab(Genetical Recombination)(ベバシズマブ(遺伝子組換え))

オマリズマブはヒトIgEモノクローナル抗体を認識するIgG1で、米国では2003年にぜんそく治療薬として承認されている。免疫機能調節作用を示すサブシステム「-li-」を持つ。本邦では承認申請中である。

ベバシズマブはVEGFを認識するIgG1で、米国では大腸がん治療薬として2004年に承認されている。作用部位が心臓血管系であることを示すサブシステム「-ci-」を持つ。日本では承認申請中である。

2006年6月現在、INNにはこれらの品目を含む47品目が収載されている。この数は今後さらに増大することが予想される。

(4)「-umab」：ヒトモノクローナル抗体

「-umab」は、ヒトモノクローナル抗体(human monoclonal antibody)を示す。JANには以下の2品目が収載されている。

Adalimumab(Genetical Recombination)(アダリムマブ(遺伝子組換え))

Regavirumab(レガビルマブ)

アダリムマブはTNF- α を認識するIgG1で、免疫機能調節作用を示す「-li(m)-」を持つ。クローン病および慢性リウマチ治療薬として2003年に米国で承認されている。わが国ではインフリキシマブおよびエタネルセプト(後述)に続く第3のTNF- α 阻害薬として承認申請中である。

レガビルマブはヒトヘルペスウイルスを認識するIgG1で、ウイルスに作用することを示す「-vi(r)-」を持つ。免疫低下時におけるサイトメガロウイルス感染症、悪性腫瘍、後天性免疫不全症候群等を対象とした希少疾病用医薬品等指定品目であったが、現在では取り消されている。

他に「-umab」をサブシステムに持つ品目として29種類の抗体がINNに収載されている。

「-cept」：受容体分子

「-cept」は、受容体分子(receptor molecule)に共通のステムである。受容体のターゲット分子を示す文字を「-cept」の前に挿入する。