



薬の名前

ステムを知れば薬がわかる

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

第15回

国立医薬品食品衛生研究所

内田恵理子, 川崎ナナ

ERIKO UCHIDA, NANA KAWASAKI

National Institute of Health Sciences

名古屋市立大学大学院薬学研究科

宮田直樹

NAOKI MIYATA

Faculty of Pharmaceutical Sciences, Nagoya City University

はじめに

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

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

「-mestane」:アロマトーゼ阻害薬

「-rozole」:イミダゾール/トリアゾール系アロマトーゼ阻害薬

「-bulin」:有糸分裂阻害作用を有するチューブリン結合性抗悪性腫瘍薬

「-platin」:白金錯体系抗悪性腫瘍薬

「-quidar」:キノリン誘導体系多剤耐性阻害薬

「-racil」:ウラシル系抗悪性腫瘍薬

を紹介した。

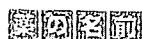
今回は、生物薬品の第5回目として、血液凝固因子および抗凝固作用を持つ生物薬品のステムを紹介する。

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

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

一方、生体内には血液凝固反応の過剰な進行を防ぐため、凝固反応の制御因子が存在する。血液中の凝固阻止因子には、アンチトロンビンⅢやプロテインCなどが、血管内皮表面の凝固阻止因子には、トロンボモジュリンや組織因子経路インヒビターなどがある。

これらの血液凝固因子や凝固阻止因子の一部は医薬品として用いられており、従来はヒトの血漿から分画・精製した血漿分画製剤が使用されてきた。しかし、血漿分画製剤によるウイルス等の感染性因子伝播の危険性を避



システムをすれば薬がわかる

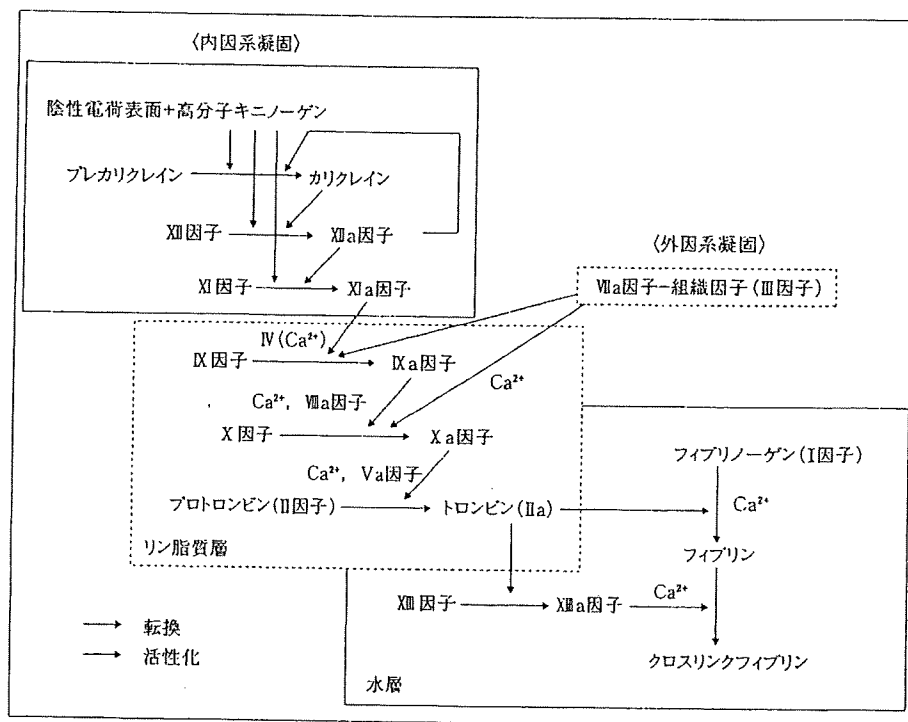


図1 血液凝固カスケード

けるために、これらに対応する遺伝子組換え医薬品が開発されてきている。なお、天然の血液製剤については、生物学的製剤基準による名称が使用されている。今回は、血液凝固因子、および、凝固阻止因子や抗凝固作用を持つ生物薬品のうち、システムやINNが定義されている医薬品を中心に紹介する。



「-cog」：血液凝固因子類

「-cog」は、遺伝子組換え技術により製造される血液凝固因子類(blood coagulation factors)に共通のシステムである。INNでは現在までに、第Ⅶ因子、第Ⅷ因子、第Ⅸ因子に対応するサブシステムとしてそれぞれ「-eptacog」、 「-octocog」、 「-nonacog」が決められている。アミノ酸配列が天然型と異なる場合は、接頭語を付けて表す。また、糖タンパク質の場合には、Alfa, Beta等を付けて区別する。さらに、活性型の血液凝固因子が医薬品である場合は、一般名の後に括弧書きで(Activated)(活性型)と表す、というINNのルールが定められている。

(1)「-eptacog」：血液凝固第Ⅶ因子

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

第Ⅶ因子は、Ca²⁺との結合性を有するビタミンK依存性セリンプロテアーゼ前駆体であり、406個のアミノ酸残基からなる分子量約50,000の一本鎖糖タンパク質として肝臓で産生される。N末端から順に、γ-カルボキシグルタミン酸(Gla)に富むGlaドメイン、EGF様ドメイン、セリンプロテアーゼドメインからなる。第Ⅶ因子は、第Ⅹa因子、第Ⅸa因子、トロンビン、第Ⅻa因子などにより活性化され、Arg152とIle153の間が切断されて、GlaドメインおよびEGF様ドメインからなるL鎖とセリンプロテアーゼドメインからなるH鎖がジスルフィド結合で結ばれた2本鎖型の第Ⅶa因子(図2)に転換される。第Ⅶa因子は、外因系凝固経路における重要な凝固因子であり、局所の損傷部位で、Ca²⁺存在下、組織因子と複合体を形成し、第Ⅸ因子および第Ⅹ因子を活性化する(図1)。

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

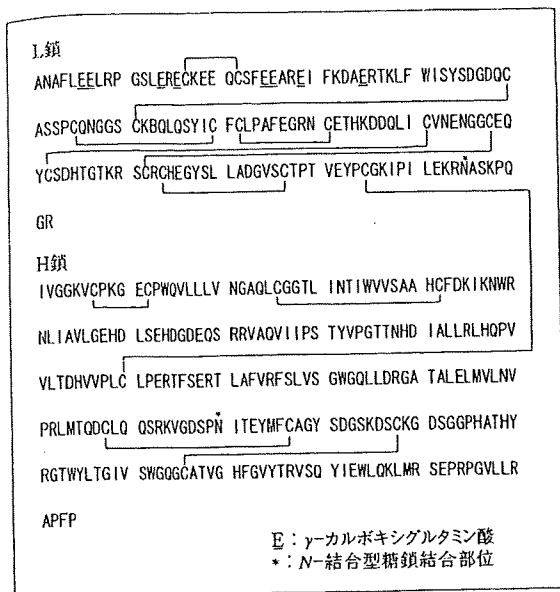


図2 血液凝固第Ⅶa因子の構造

ヒト第Ⅶ因子の遺伝子を導入したベビーハムスター腎臓(BHK)細胞で製造した第Ⅶa因子である。血友病患者では、急性出血時の止血管理に第Ⅶ因子または第Ⅸ因子製剤による補充療法が用いられる。しかし、反復投与により第Ⅶ因子または第Ⅸ因子に対する抗体(インヒビター)ができてしまうと補充療法は無効となり止血管理が困難となる。第Ⅶa因子は、血液循環中では不活性だが、損傷部位で局所的に組織因子と複合体を形成し、直接第Ⅹ因子を第Ⅹa因子に活性化する。したがって、第Ⅶa因子は、第Ⅶ因子や第Ⅸ因子に対するインヒビターを保有する血友病患者でも局所での止血が可能である。エプタコグ アルファは、インヒビターを保有する先天性血友病および後天性血友病患者の出血抑制を適応として2000年に承認されている。また、脳内出血への適応拡大について現在臨床試験中である。

(2)「-octocog」：血液凝固第Ⅷ因子

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

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

第Ⅶa因子は第Ⅸa因子の補酵素であり、第Ⅸa因子、リン脂質、 Ca^{2+} と複合体を形成し、第Ⅹ因子の活性化を促進することで血液凝固に関与している(図1)。血友病A患者は、X染色体上にある第Ⅷ因子の遺伝子異常により、生涯にわたる出血傾向を示す先天性第Ⅷ因子欠損症である。

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

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

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

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

(3)「-nonacog」：血液凝固第Ⅸ因子

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

第Ⅸ因子は、ビタミンK依存性のセリンプロテアーゼ



ステムを知られば薬がわかる



前駆体であり、415個のアミノ酸残基からなる分子量約55kDaの一本鎖の糖タンパク質として肝臓で産生される。N末端から順に、Glaドメイン、EGF様ドメイン、活性化ペプチド、セリンプロテアーゼドメインからなる。第IX因子は、VIIa因子、組織因子、リン脂質、Ca²⁺の複合体(外因系凝固)またはCa²⁺存在下、XIa因子(内因系凝固)により開裂して、分子量約11kDaの活性化ペプチドが遊離し、27kDaのH鎖と17kDaのL鎖がジスルフィド結合で結ばれた2本鎖型の第IXa因子が生成される。第IXa因子は、第VIIa因子、リン脂質、Ca²⁺と複合体を形成し、X因子を活性化することで血液凝固に関与する(図1)。血友病Bは、X染色体上にある第IX因子の遺伝子異常により生涯にわたる出血傾向を示す先天性第IX因子欠損症である。

ステム「-nonacog」を持つJAN品目にはNonacog Alfa(ノナコグ アルファ)がある。ノナコグ アルファは、遺伝子組換え技術によりCHO細胞で産生されるヒト第IX因子である。血友病B患者の止血管理を適応として欧州で1997年に承認されているが、日本では未承認である。

なお、対応する天然の血漿分画製剤として、「乾燥濃縮人血液凝固第IX因子」および「乾燥濃縮人血液凝固第IX因子複合体」が、第IX因子欠乏患者の出血傾向抑制を適応として承認されている。

(4)その他

血液凝固因子のうち、トロンビンは、Thrombin(トロンビン)としてJANおよび局方に収載されているが、INNではない。局方のトロンビンは、ヒトまたはウシの血液から精製したプロトロンビンに、Ca²⁺存在下、トロンボプラスチンを作用させて製造し、滅菌、凍結乾燥したものである。トロンビンはフィブリノーゲンからフィブリンへの分解作用と第XIII因子の活性化作用を有し、両者により安定化したフィブリンを形成する(図1)。トロンビンは、通常の結紮によって止血困難な小血管、毛細血管および実質臓器からの出血(例えば外傷に伴う出血、手術中の出血、骨性出血、膀胱出血、抜歯後の出血、鼻出血および上部消化管からの出血など)、および上部消化管出血を適応として承認されている。



「-cogin」:血液凝固カスケード阻止因子類

「-cogin」は、血液凝固カスケード阻止因子類(blood coagulation cascade inhibitors)に共通のステムである。INNには、「-cogin」をステムに持つものとして、Drotrecogin Alfa(Activated)、Tifacogin、Taneptacogin Alfaが収載されているが、JANには未収載である。

Drotrecogin Alfa(Activated)は、遺伝子組換えによりヒト培養細胞株で製造したヒト活性化プロテインCである。ヒトプロテインCは、凝固阻止因子の1つで、分子量約62,000の1本鎖糖タンパク質として肝臓で合成された後、トロンビン-トロンボモジュリン複合体により切断され、ジスルフィド結合で結ばれた2本鎖型の活性化プロテインCが生成される。活性化プロテインCは、セリンプロテアーゼで、第Va因子と第VIIa因子を特異的に分解・不活化して血液凝固カスケードを阻害するほか、線溶系の促進作用もある。Drotrecogin Alfa(Activated)は、死亡リスクの高い重度敗血症(急性臓器不全を伴う敗血症)の治療薬として、米国で2001年、欧州で2002年に承認されているが、日本では未承認である。

なお、対応する天然の血漿分画製剤として、「乾燥濃縮人活性化プロテインC」が、先天性プロテインC欠乏症に起因する深部静脈血栓症、急性肺血栓塞栓症、電撃性紫斑病を適応として承認されている。

Tifacoginは、遺伝子組換えで製造した組織因子経路インヒビター(TFPI)のアナログである。TFPIは内皮細胞が産生する276個のアミノ酸残基からなる分子量約38,000の1本鎖の糖タンパク質で、第VIIa因子-組織因子複合体および第Xa因子と結合し、外因系血液凝固反応の開始を阻止する。Tifacoginは、TFPIのN末端にAlaが1残基付加しており、糖鎖の結合はない。現在、重症の市中肺炎を対象として米国でフェーズIII臨床試験中である。

Taneptacogin Alfaは、臨床開発されていない。



「Thrombomodulin」: トロンボモジュリン類

トロンボモジュリン(thrombomodulin)類には、ステム「Thrombomodulin」が用いられている。ヒトトロンボモジュリンは、血管内皮細胞の膜表面に発現される557個のアミノ酸残基からなる分子量約105,000の膜貫通

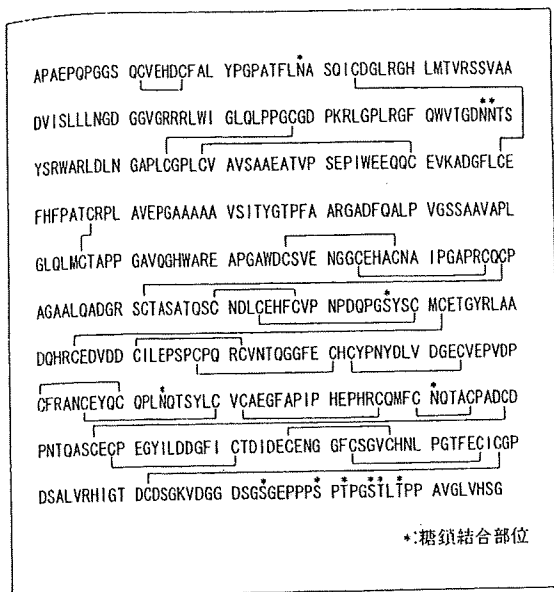


図3 Thrombomodulin Alfa(トロンボモデュリン アルファ)
(日本未承認)の構造

型の糖タンパク質である。トロンボモジュリンは、トロンビンが関与する血液凝固反応系の調節因子で、トロンビンと結合し、トロンビンによるフィブリン形成、血小板活性化、第Ⅴ因子や第Ⅷ因子の活性化などを直接阻害

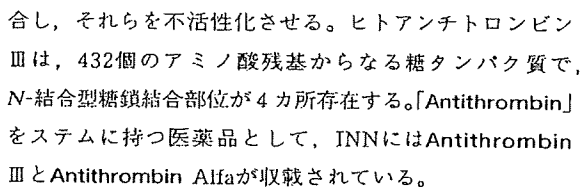
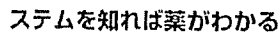
する。また、トロンビン-トロンボモジュリン複合体は、プロテインCの活性化作用があり、活性化プロテインCを介して凝固反応を阻害する(ステム95参照)。さらに、トロンボモジュリンには、アンチトロンビンⅢ(ステム97参照)のトロンビン阻害作用を促進する働きもある。

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



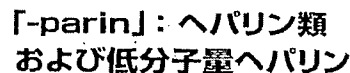
「Antithrombin」: アンチトロンビン類

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



AntithrombinⅢは、血漿分画製剤「乾燥濃縮人アンチトロンビンⅢ製剤」として、先天性アンチトロンビンⅢ欠乏に基づく血栓形成傾向治療薬、およびアンチトロンビンⅢ低下を伴うDIC治療薬として国内承認されている。

Antithrombin Alfaは、遺伝子組換えヤギ(トランスジェニックヤギ)で産生される糖タンパク質で、ヤギの乳中に分泌タンパク質として発現される。Antithrombin Alfaは、Antithrombin IIIとアミノ酸配列が同一であるが、結合している糖鎖の構造が異なる。2006年に欧州で先天のアンチトロンビン欠損症治療薬として承認され、米国では現在フェーズIII臨床試験中である。



「-parin」は、ヘパリン類(heparin)および低分子量ヘパリン(low molecular weight heparin)を含むヘパリン誘導体に共通するステムである。

ヘパリンは、健康な食用獣の肝、肺、または、腸粘膜から得たD-グルコサミンおよびウロン酸(L-イズロン酸またはD-グルクロン酸)の2糖単位からなる硫酸化グリコサミノグリカンで、平均分子量10,000~15,000である。アンチトロンビンⅢと結合することによりトロンビンや第Xa因子などの凝固因子を阻害し、血液凝固阻止作用を発揮する。ヘパリン類としてJANにはHeparin Sodium(ヘパリンナトリウム)およびHeparin Calcium(ヘパリンカルシウム)が収載されている(図4)。

ヘパリンナトリウムおよびヘパリンカルシウムは、DIC治療、血栓塞栓症の治療および予防、ならびに血液体外循環時における血液凝固防止等に適用されている。ヘパリンナトリウムは、日局収載品目である。ヘパリンカルシウムは、第16改正日局に収載が予定されている。

低分子量ヘパリンは、ヘパリンナトリウムやヘパリンカルシウムを亜硝酸や過酸化水素等により分解して得られる分子量約数千のヘパリン誘導体である。アンチトロンビンⅢには結合するがトロンビンには結合しないので、

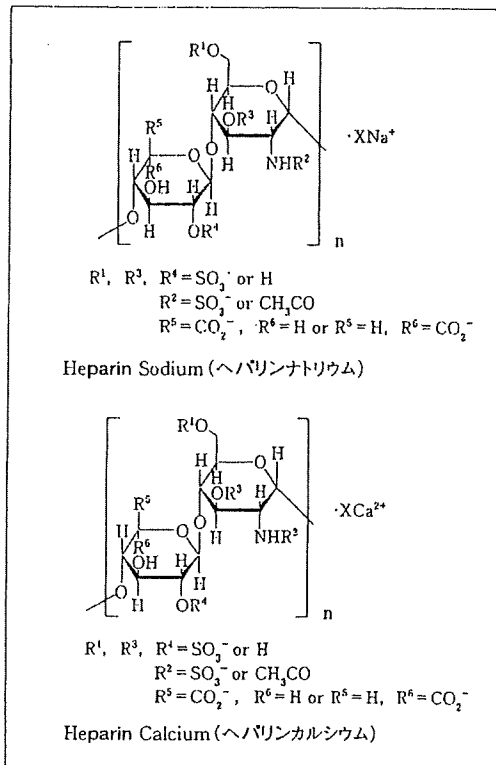


図4 ステム「-parin」を持つヘパリン医薬品

第Xa因子活性を阻害するがトロンビンの作用を阻害しない。低分子量ヘパリンは、出血の副作用が少ない抗凝固薬として用いられている。INNに収載されている低分子量ヘパリンを表1にまとめた。

Parnaparin Sodium (パルナパリンナトリウム)は、ヘパリンナトリウムを過酸化水素および酢酸第二銅で分解して得られる低分子量ヘパリンナトリウムで、平均分子量は4,500～6,500である。血液体外循環時の逆流血液の凝固防止に適用されている。日局には第15改正から収載され、欧州でも販売されている(EP収載)。

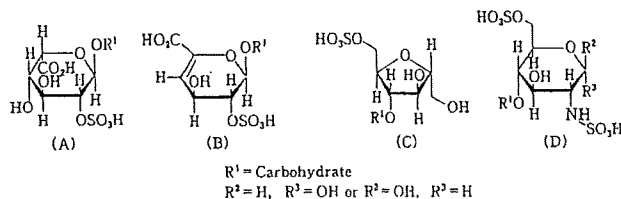
Dalteparin Sodium(ダルテパリンナトリウム)は、ヘパリンナトリウムを亜硝酸で分解して得られる低分子量ヘパリンナトリウム(平均分子量5,600~6,400)で、血液体外循環時の灌流血液の凝固防止およびDIC治療薬に適用されており、今後日局への収載が予定されている。ダルテパリンナトリウムは、欧州や米国でも販売されている(EP収載)。

Enoxaparin Sodium(エノキサパリンナトリウム)は、米国および欧州で販売されており(EP収載)、日本では現在承認申請中である。その他、ステム「-parin」を持つ医薬品として、IAN収載品目であるReviparin Sodium

表1 ステム「-parin」を持つ低分子量ヘパリン医薬品

医薬品名	主成分の構造	分子量	pKa	糖鎖	特徴
Bivalirudin Sodium	亜硝酸	5,600~6,400 (6,000)	2.0~2.5	A	C
Vindilaparin Sodium	亜硝酸	90%は1,000~8,000 (1,700~3,300)	2.1	A	C
Nadroparin Calcium	亜硝酸	3,600~5,000 (4,300)	2.1	A	C
Alexisparin Sodium	亜硝酸	3,150~5,150 (4,150)	2.1	A	C
Caroparin Sodium	亜硝酸イソアミル	70%は10,000以下 (5,000~7,000)	2~2.5	A	C
Livonaparin Calcium	亜硝酸	75%は8,000以下 (3,000~5,000)	2	A	6-O-sulfo-structure
Heparaparin Sodium	過酸化水素/第二銅塩	4,500~6,500	2.0~2.6	A	D
Tinzaparin Sodium	<i>Flavobacterium heparinum</i> 由来ヘパリナーゼ	5,500~7,500 (6,500)	1.8~2.5	B	D
Benzoparin Sodium	ベンジルエステル誘導体をアルカリ分解	3,500~5,500 (4,500)	約2	B	記載なし
Hemiparin Sodium	4級アンモニウム塩によるアルカリ分解	3,000~4,200 (3,600)	約2	2-O-sulfo-4-ene-pyranosuronic acid	D
Deugoparin Sodium	金属イオン/過酸化水素	2,250~3,850 (3,200)	2.5	記載なし	記載なし
Nidaparin Sodium	過酸化水素/加熱	98%は2,000~15,000 (5,500~6,500)	2.7	異常な糖を含まない	

*主成分の構造



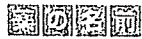
(レビパリンナトリウム), 欧米で販売されている Tinzaparin Sodium (EP収載), および欧州で販売されている Nadroparin Sodium (EP収載) などがある。

「-irudin」: ヒルジン誘導体

「-irudin」は、ヒルジン(hirudin)誘導体に共通するステムである。ヒルジンは、医用ヒルの唾液腺から分泌される65個のアミノ酸残基からなるポリペプチドで、63番目のTyrが硫酸化されている。酸性アミノ酸残基が多いC末端側でトロンビンと結合し、トロンビンの活性を阻害する。「-irudin」を持つ医薬品として4品目がINNに収載されている(図5)。Bivalirudin, DesirudinおよびLepirudinの3品目は米国および欧州で承認されているが、日本では未承認である。

Bivalirudinは、20個のアミノ酸残基からなる合成ヒル

ジン誘導体であり、9~20番目のアミノ酸の配列はヒルジンの52~63番目の配列に一致する。トロンビンに特異的かつ可逆的に結合し、トロンビン活性を阻害する。冠動脈形成手術を実施する不安定狭心症患者に適用されている。Desirudinは、酵母から産生される遺伝子組換え型ヒルジン誘導体であり、天然のヒルジンと異なり、Tyr63が硫酸化されていない。静脈血栓塞栓症の予防薬として認められている。Lepirudinは、遺伝子組換え技術によって酵母から産生されるヒルジン誘導体であり、1番目と2番目のアミノ酸が置換され、Tyr63が硫酸化されていない。ヘパリン誘導による血小板減少症および血栓塞栓性合併症の患者に適用されている。Pegmusirudinは、ヒルジン改変体のLys27およびLys32にポリエチレングリコールが結合したPEG化改変ポリペプチドである。



ステムを知れば薬がわかる

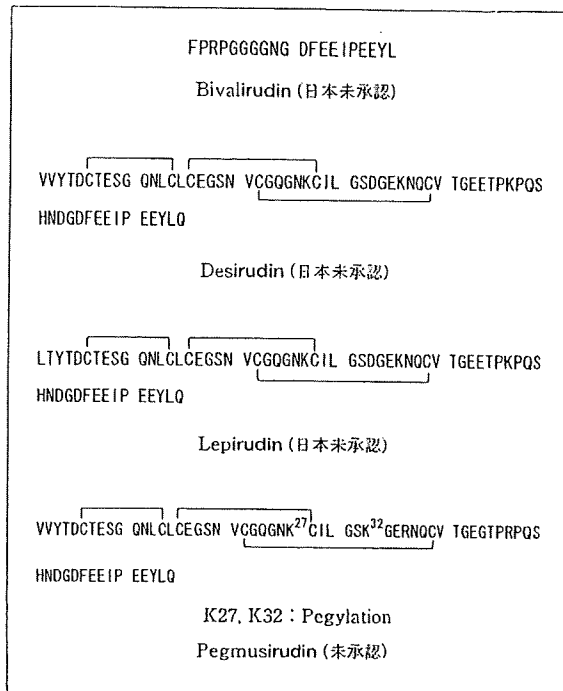


図5 ヒルジン類を示すステム「-irudin」を持つ医薬品

以上、今回は、血液凝固因子類および抗凝固作用を持つ生物薬品のステムとして「-cog」, 「-cogin」, 「thrombomodulin」, 「antithrombin」, 「-parin」, 「-irudin」を紹介した。

参考文献

本稿作成に際してこれまでに紹介した参考文献を使用した。





薬の名前

ステムを知れば薬がわかる

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

第18回

国立医薬品食品衛生研究所

川崎ナナ, 内田恵理子

NANA KAWASAKI, ERIKO UCHIDA

National Institute of Health Sciences

名古屋市立大学大学院薬学研究科

宮田直樹

NAOKI MIYATA

Faculty of Pharmaceutical Sciences, Nagoya City University

はじめに

本連載第17回(本誌2007年12月号)では, 抗悪性腫瘍薬のステムとして,

「-sulfan」: メタンスルホネート系抗悪性腫瘍薬

「-mustine」: β -クロロエチルアミノ構造を持つ抗悪性腫瘍薬

「-tepa」: チオテパ系誘導体

「-ribine」: ビラゾフリン系リボフラニル誘導体

「-trexate」: 葉酸類似化合物

「-trexed」: チミジル酸合成酵素阻害薬

「mito-」: 細胞核に対して毒性を有する抗悪性腫瘍薬を紹介した。

今回は, 生物薬品の第6回目として, 酵素性医薬品のステムを紹介する。

「-ase」: 酵素

「-ase」は, 酵素(Enzyme)を示すステムである。
「-ase」は, さらに「-uplase」(ウロキナーゼ型プラス

ミノゲンアクチベーター), 「-teplase」(組織プラスミノゲンアクチベーター), 「-diplase」(プラスミノゲンアクチベーターと他の酵素との融合タンパク質), 「-lipase」(リパーゼ活性を持つ酵素), 「-dismase」(スーパーオキシドジスムターゼ活性を持つ酵素)などのサブステムに分けられる。

(1)「-ase」: タンパク質分解酵素

「-ase」は, タンパク質分解酵素(proteinase)の(サブ)ステムとしても使用される。タンパク質分解酵素を示すサブステム「-ase」を持ち, わが国で承認されている医薬品に Kallidinogenase(カリジノゲナーゼ), Serrapeptase(セラペプターゼ), L-Asparaginase(L-アスパラギナーゼ), Pronase(プロナーゼ), Urokinase(ウロキナーゼ)およびTisokinase(チソキナーゼ)がある。このうち, カリジノゲナーゼ, セラペプターゼおよびウロキナーゼは日局収載品目である。

カリジノゲナーゼは, 血液中のキニノーゲンに特異的に作用してキニンを遊離するキニノゲナーゼ(カリクレイン)の1種で, プタ脾臓由来のものが医薬品として使用されている。遊離したキニンは, 末梢血管の拡張なら



ステムを知れば薬がわかる



びに微小循環速度の亢進を介して血流増加作用を示す。わが国でカリジノゲナーゼは、高血圧症、メニエール症候群、閉塞性血栓性血管炎(ビュルガー病)における末梢循環障害の改善および更年期障害、網脈絡膜の循環障害改善薬として適用されている。

セラペプターゼは、セラチア(*Serratia*)属細菌から精製したタンパク質分解酵素である。わが国では、手術後および外傷後、慢性副鼻腔炎、乳汁うっ滞における腫脹の緩解、ならびに気管支炎、肺結核、気管支喘息の喀痰喀出困難および麻酔後の喀痰喀出困難に適用される。

L-アスパラギナーゼは、321個のアミノ酸残基からなるサブユニット4つで構成されるタンパク質である。血中のL-アスパラギンを分解し、アスパラギン要求性腫瘍細胞を栄養欠乏状態にすることによって抗腫瘍作用を発揮する。日本および米国では急性白血病(慢性白血病の急性転化を含む)および悪性リンパ腫の治療に用いられている。

プロナーゼは、放線菌*Streptomyces griseus*が産生するタンパク質分解酵素である。わが国では、胃内視鏡検査における胃内粘液の溶解除去や消化異常症状の改善を目的に使用されている。また、イソプロテレノールとの混合剤が持続性気管支拡張・粘液溶解剤に適用されている。

その他「-ase」を持つ品目で、海外で承認されている医薬品にRasburicase(ラスブリカーゼ)、Streptokinase(ストレプトキナーゼ)、Pegaspargaseがある。

ラスブリカーゼは、*Saccharomyces cerevisiae*から産生される遺伝子組換え尿酸オキシダーゼである。悪性腫瘍あるいは化学療法に起因して発現する高尿酸血症治療薬として欧米で使用されている。わが国では2007年にJANに収載された。

Pegaspargaseは、大腸菌で産生されたL-アスパラギナーゼに、分子量約5,000のポリエチレングリコールを共有結合させたPEG化タンパク質で、米国で承認されている。なお、「Peg-」はポリエチレングリコール(PEG)が結合していることを意味する接頭語である(本連載第5回(本誌2006年12月号)参照)。

その他タンパク質分解酵素を示すサブシステム「-ase」を持つ医薬品としてINNには、Brinase、Ocrase、Promelase、Sfericaseが収載されている。

INNには「-ase」を持たないタンパク質分解酵素もいくつか収載されている。わが国で承認されている医薬品

ではBromelain(ブロメライン)がある。ブロメラインは、パイナップルの果汁、または葉茎の搾汁より調製したタンパク質分解酵素で、手術後および外傷の腫脹の緩解、慢性気管支炎や気管支喘息の喀痰困難の改善、熱傷や化膿創などの創傷面の壊死組織の分解除去・洗浄およびそれに伴う治癒促進に用いられている。

「-ase」を持たないタンパク質分解酵素性医薬品としては、欧州で承認され、JAN収載品目でもあるChymotrypsin(キモトリプシン)や、米国で承認されているChymopapainもある。その他、INNにはBatroxobin、Defibrotide、Fibrinolysin(human)、Suttilainsが収載されている。

タンパク質分解酵素には血栓溶解系に関与するものもある。循環血液中には血栓溶解作用を持つプラスミンの前駆体であるプラスミノゲンが存在する。循環血液中のプラスミノゲンは、プラスミノゲンアクチベーターによって560番目のアルギニンと561番目のバリンの間が切断されて、活性型のプラスミンとなる(図1)。プラスミンは、血栓の主成分であるフィブリンを分解することにより血栓を溶解する。哺乳類のプラスミノゲンアクチベーターは、ウロキナーゼ型のプラスミノゲンアクチベーターと組織型のプラスミノゲンアクチベーターに大別される。前者は古くは尿に見出されたことから、現在でも単にウロキナーゼと呼ばれる。

ウロキナーゼは、セリンプロテアーゼの1つで、411個のアミノ酸残基からなる糖タンパク質である。ウロキナーゼは、プロウロキナーゼ(411個のアミノ酸残基からなる1本鎖糖タンパク質、分子量約55,000)として産生された後に、プラスミンやカリクレインによって158番目のリジンと159番目のイソロイシンの間が限定分解されることによって生じるA鎖(N末端側ペプチド、分子量約22,000)およびB鎖(C末端側ペプチド、分子量33,000)からなる2量体タンパク質である。ウロキナーゼは、活

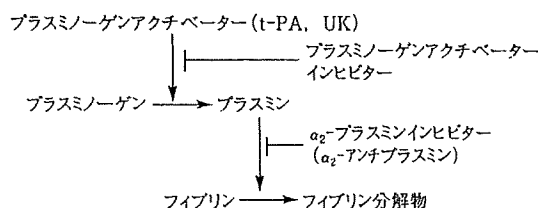


図1 血栓溶解機構
t-PA: 組織プラスミノゲンアクチベーター
UK: ウロキナーゼ

性型高分子量ウロキナーゼ(分子量約55,000)または、さらに分解された低分子量ウロキナーゼ(分子量約31,500)として存在する。

INNに収載されているウロキナーゼは、「A plasminogen activator isolated from human sources」とあるようにヒト由来である。わが国で承認され、日局に収載されているウロキナーゼは、ヒト尿から精製した高分子量型ウロキナーゼである。わが国では、急性心筋梗塞における冠動脈血栓の溶解剤として適用されている。ヒト尿由来ウロキナーゼは欧州でも承認されており、EPに収載されている。EP収載ウロキナーゼは高分子量および低分子量ウロキナーゼを含むものである。

米国で承認されているウロキナーゼは、尿由来ではなく、組織培養(新生児腎細胞)由来のもので、分子量約32,000の低分子量ウロキナーゼである。また、INNにはUrokinase Alfaが収載されており、これは遺伝子組換え型糖タンパク質で、非ヒト哺乳動物由来細胞で産生された高分子量ウロキナーゼである。

欧米で血栓溶解剤として使用されているストレプトキナーゼも、プラスミノゲンアクチベーターである。ストレプトキナーゼは、黄色ブドウ球菌由来のタンパク質分解酵素で、プラスミノゲンをプラスミンに活性化する。わが国では販売されていない。

(2)「-uplase」：ウロキナーゼ型プラスミノゲンアクチベーター

「-uplase」はウロキナーゼ型プラスミノゲンアクチベーター(urokinase-type plasminogen activator)に共通のサブシステムで、JANにはNasarpulase(ナサルプラーゼ(細胞培養))が収載されている。

ナサルプラーゼは、ヒトブロウロキナーゼと同一のアミノ酸配列を持つ糖タンパク質である。ナサルプラーゼは、ヒト腎臓に由来する2倍体細胞の培養により繊維芽細胞をクローン化し、株化した細胞で産生される。急性心筋梗塞における冠動脈血栓の溶解を効能とした血栓溶解剤として承認されている。

ナサルプラーゼと同一のアミノ酸配列を持ち、糖鎖が異なる品目として、INNにNasarpulase Betaが収載されている。これは、マウス細胞で産生される遺伝子組換え糖タンパク質である。Nasarpulaseは、Alfaが収載されず、Betaが収載されている唯一の例である。その他、「-uplase」を持つ品目としてINNにはSaruplaseが収載されている。

(3)「-teplase」：組織プラスミノゲンアクチベーター類

「-teplase」は、組織プラスミノゲンアクチベーター(t-PA)類(tissue-type-plasminogen activator)に共通のサブシステムである。t-PAは、ウロキナーゼと同様にプラスミノゲンの560番目のアルギニンと561番目のバリンの間を切断することによって、プラスミノゲンをプラスミンに活性化する(図1)。t-PAは、主に血管内皮細胞で産生される527個のアミノ酸残基からなる分子量約70,000の1本鎖糖タンパク質で、分子内の3カ所(Asn117, 184, 448)に糖鎖が結合している。N末端側から、フィンガードメイン、EGFドメイン、クリングル1ドメイン、クリングル2ドメイン、Catalyticドメインから構成されている(図2)。t-PAは、プラスミンによりCatalyticドメイン上の275番目のアルギニンと276番目のイソロイシンの間が切断されると、重鎖(N末端側)と軽鎖(C末端側)からなる2本鎖t-PAになる。2本鎖t-PAになると十分な活性を発揮するが、1本鎖でも2本鎖t-PAの約1/10の酵素活性を有する。t-PAがウロキナーゼと大きく異なる点は、フィブリン親和性を有する点である。t-PAは血栓に特異的に結合してプラスミノゲンを活性化するので、血栓溶解効率が低い。これに対してウロキナーゼは、循環血液中のプラスミノゲンを活性化するために、生じたプラスミンが特異的インヒビター(α_2 -プラスミンインヒビター等)で失活したり、出血傾向を引き起こしたりする。t-PAの高いフィブリン親和性には、フィンガードメインとクリングル2ドメインが関与しているといわれている。

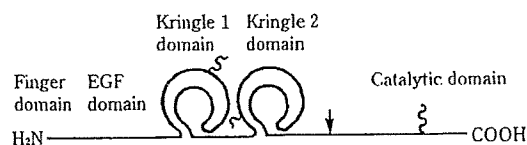


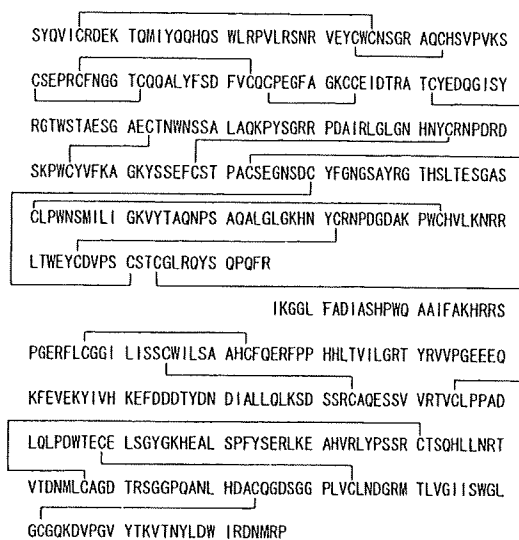
図2 t-PAの構造
フィンガードメイン：1～43番目
EGFドメイン：44～91番目
クリングル1ドメイン：92～173番目
クリングル2ドメイン：180～261番目
Catalyticドメイン：276～527番目
~~~~~：糖鎖  
→：プラスミン限定分解部位

サブシステム「-teplase」を持ちわが国で承認されている医薬品として、Alteplase(アルテプラーゼ)、Monteplase(モンテプラーゼ)およびPamiteplase(パミテプラーゼ)がある。



## ステムを知れば薬がわかる

【新薬】



N117, N184, N448: 糖鎖結合

図3 アルテプラーゼの一次構造、ジスルフィド結合と糖鎖結合部位

アルテプラーゼは、遺伝子組換えヒト組織プラスミノゲンアクチベーターで、CHO細胞によって産生される(図3)。虚血性脳血管障害急性期に伴う機能障害の改善(発症後3時間以内)および急性心筋梗塞における冠動脈血栓の溶解(発症6時間以内)に適用される。アルテプラーゼは、海外でも承認されており、EPおよびUSPにも収載されている。わが国では日局収載候補品目になっている。

t-PAは、血中からの消失が速く、静脈投与する場合は点滴投与が必要とされている。t-PAの肝臓での代謝には、クリングル1ドメイン上のAsn117に結合している高マンノース型糖鎖やEGFドメインが関与していると考えられている。そこで、血中での滞留時間を延長させるために、遺伝子工学的にt-PAを改変する研究が進められた。現在ではさまざまな改変型t-PAが血栓溶解薬として使用されている。

モンテプラーゼは、t-PAの84番目のシステインをセリンに変換した改変型t-PAで、ベビーハムスター腎細胞により産生される。わが国では急性心筋梗塞における冠動脈血栓の溶解(発症後6時間以内)および不安定な血行動態を伴う急性肺塞栓症における肺動脈血栓の溶解に適用されている。

バミテプラーゼは、t-PAのクリングル1ドメインを欠失させることによって血中半減期を延長し、かつt-PAが2本鎖に解離しないように天然型t-PAのN末端から275番目のアルギニンをグルタミン酸に変換してフィブリン親和性を回復させた改変型t-PAで、CHO細胞によって産生される。バミテプラーゼは、急性心筋梗塞における冠動脈血栓の溶解(発症後6時間以内)に適用されている。

サブシステム「-teplase」を持つその他の品目としてJANには、Duteplase(デュテプラーゼ)、Lanoteplase(ラノテプラーゼ)、Sileteplase(シルテプラーゼ)、Nateplase(ナテプラーゼ)、およびEcolteplase(エコレプラーゼ)が収載されている。欧米では、TenecteplaseとReteplaseが承認されているが、いずれもJAN未収載である。

Tenecteplaseは、CHO細胞で産生されるt-PA改変体で、103番目および117番目のアミノ酸残基がそれぞれアスパラギンおよびグルタミンに変換され、さらに296~299番目のアミノ酸残基がアラニンに変換されている。Reteplaseは、クリングル2ドメインとCatalyticドメインからなる改変体で、大腸菌で産生される糖鎖非結合タンパク質である。

その他サブシステム「-teplase」を持つ医薬品として、INNにはAnistreplaseおよびDesmoteplaseが収載されている。

「-ase」の項で述べたTisokinase(チソキナーゼ)は、t-PAを示すサブシステム「-teplase」を持たないが、天然型t-PAである。チソキナーゼは、527個のアミノ酸残基からなる糖タンパク質で、ヒト肺に由来する2倍体繊維芽細胞で産生される。血栓溶解剤として承認されている。

### (4)「-diplase」: プラスミノゲンアクチベーターと他の酵素との融合タンパク質

「-diplase」は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に与えられたサブシステムである。サブシステム「-diplase」を持つ品目として、AmediplaseがINNに収載されている。Amediplaseは、t-PAのクリングル2ドメインとプロウロキナーゼのC末端側ドメインから構成される遺伝子組換えキメラ型プラスミノゲンアクチベーターである。

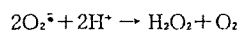
### (5)「-lipase」: リパーゼ活性を持つ酵素

リパーゼ(lipase)活性を持つ酵素にはサブシステム

「-lipase」が与えられている。リパーゼはグリセロールエステルを加水分解し、脂肪酸を遊離する酵素である。サブシステム「-lipase」を持ちINNに収載されている品目として、遺伝子組換えヒト胆汁酸塩活性化リパーゼであるBucelipase Alfaや、*Rhizopus arrhizus*が産生するリパーゼRizolipaseがある。

#### (6)「-dismase」：スーパーオキシドジスムターゼ活性を持つ酵素

「-dismase」は、スーパーオキシドジスムターゼ(Superoxide dismutase)活性を持つ酵素に共通のサブシステムである。スーパーオキシドジスムターゼは、異性化酵素(isomerase)の1種で、スーパーオキシドアニオンラジカルの不均化反応(下式)を触媒する。



スーパーオキシドジスムターゼは、細胞内に発生したスーパーオキシドアニオンラジカル濃度を低下させることにより、DNA、膜脂質、タンパク質、炭水化物の酸化的損傷を抑制し、酸素障害を防御している。サブシステム「-dismase」を持ちINNに収載されている品目として、LedismaseとSudismaseがある。また、「-dismase」

を持たないが、INNに収載されているOrgoteinは赤血球由来スーパーオキシドジスムターゼである。そのPEG化体PegorgoteinもINNに収載されている。

システム「-ase」を持つその他の酵素性医薬品として、INNやJANには多くの糖分解酵素も収載されている。それらは本連載の第21回で紹介する予定である。

以上、今回は、酵素を示すシステム「-ase」を持つ医薬品の中から、タンパク質分解酵素、ウロキナーゼ型プラスミノゲンアクチベーター類、組織プラスミノゲンアクチベーター類、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、リパーゼおよびスーパーオキシドジスムターゼ活性を持つ酵素を紹介した。

#### ■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月号)に記載している。また、以下の文献を参考にした。

- 1) 一瀬白帝編著：図説、血栓・止血・血管学、血栓症制圧のために、中外医学社、2005
- 2) 池田康夫編著：血栓症治療ハンドブック改訂第3版、メディカルレビュー社、1999
- 3) 鈴木宏治、松田道生編：止血・血栓・線溶、中外医学社、1994







200940004B (2/2)

厚生労働科学研究費補助金

医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業

# 医薬品を巡る環境の変化に対応した日本薬局方の 改正のための研究

平成19-21年度 総合研究報告書

2/2

研究代表者 川 西 徹

平成22 (2010) 年 4月

厚生労働科学研究費補助金  
医薬品・医療機器等レギュトリーサイエンス総合研究事業

# 医薬品を巡る環境の変化に対応した日本薬局方の 改正のための研究

平成19-21年度 総合研究報告書

2/2

研究代表者 川 西 徹

平成22 (2010) 年 4月



## 目 次

|      |                                         |     |
|------|-----------------------------------------|-----|
| I.   | 総合研究報告 .....                            | 1   |
|      | 医薬品を巡る環境の変化に対応した日本薬局方の改正のための研究<br>川 西 徹 |     |
| II.  | 分担総合研究報告                                |     |
|      | 1. 国際調和の促進に関する研究 .....                  | 19  |
|      | 早 川 堯 夫                                 |     |
|      | 2. 化学合成医薬品の試験法及び各条規格の改正に関する研究 .....     | 39  |
|      | 小 嶋 茂 雄                                 |     |
|      | 3. 生物薬品の試験法及び各条規格の改正に関する研究 .....        | 47  |
|      | 山 口 照 英                                 |     |
|      | 4. 生薬の試験法及び各条規格の改正に関する研究 .....          | 69  |
|      | 川 原 信 夫                                 |     |
|      | 5. 医薬品添加剤の試験法及び各条規格の改正に関する研究 .....      | 77  |
|      | 吉 岡 澄 江、<br>阿 曾 幸 男                     |     |
|      | 6. 理化学試験法の改正に関する研究 .....                | 83  |
|      | 中 村 洋                                   |     |
|      | 7. 物性試験法の改正に関する研究 .....                 | 87  |
|      | 松 田 芳 久                                 |     |
|      | 8. 製剤総則ならびに製剤試験法の改正に関する研究 .....         | 93  |
|      | 四方田 千佳子                                 |     |
|      | 9. 医薬品の名称、化学名及び構造式の改正に関する研究 .....       | 101 |
|      | 宮 田 直 樹                                 |     |
| III. | 研究成果の刊行に関する一覧表 .....                    | 107 |

#### IV. 研究成果の刊行物・別刷



## 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19回

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18回(本誌2008年1月号)では、酵素性医薬品を示すステム「-ase」のサブステムとして、

「-ase」：タンパク質分解酵素

「-uplase」：ウロキナーゼ型プラスミノゲンアクチベーター

「-teplase」：組織プラスミノゲンアクチベーター類

「-diplase」：プラスミノゲンアクチベーターと他の酵素との融合タンパク質

「-lipase」：リパーゼ活性を持つ酵素

「-dismase」：スーパーオキシドジスムターゼ活性を持つ酵素

を紹介した。

今回は、再び化学薬品類に戻り、平滑筋に作用する医薬品のステムを紹介する。



#### 「-verine」：ババベリン作用を持つ鎮けい薬

「-verine」は、ババベリン作用を持つ鎮けい薬を示すステムである。Papaverine(ババベリン)は、ケシ科の植物に含まれるアヘンアルカロイドの1種であり、平滑筋弛緩作用を持ち、心筋に対しても抑制的に働く。麻薬性

はない。図1にババベリンの構造を示した。ババベリンの平滑筋弛緩作用は、主にcAMPホスホジエステラーゼ(PDE)の阻害による。PDEは、3',5'-cAMPを分解して5'-AMPにする。ババベリンによりPDEが阻害されるとcAMPの細胞内濃度が上昇し、平滑筋が弛緩される。この状態は、アドレナリンβ受容体刺激薬が作用した状況と似ている。ババベリンは、血管平滑筋や消化管平滑筋を強く弛緩させるが、気管支平滑筋に対する作用は弱い。なお、ババベリンはINNではない。ババベリンの塩酸塩は、日局に収載されており、血管拡張・鎮けい剤として使用される。血管拡張作用があるが、高血圧治療に使用されることはない。

ステム「-verine」を持つ医薬品を図1に示す。Pentoxifyverine(ペントキシベリン)のクエン酸塩は、日局に収載されている。そのほかには、Propiverine(プロピベリン)の塩酸塩が日本で認可されている。Dicyclomine(ジサイクロミン)の塩酸塩も日本で認可されているが、そのINNはDicycloverineである。また、Temiverine(テミベリン)の塩酸塩水和物は、現在、国内で臨床試験中である。



#### 「-dil」「-dyl」「-dilol」「-pendyl」：血管拡張薬

「-dil」は血管拡張薬を示すステムである。「-dil」や

## 薬の名前

ステムを知れば薬がわかる

第19回

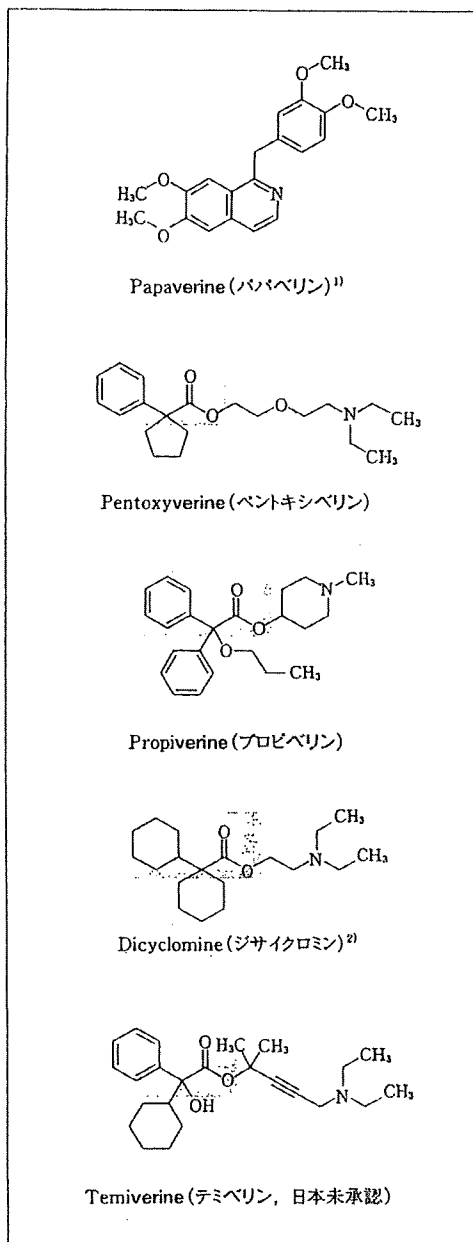


図1 パパベリン作用を持つ鎮けい薬を示すステム「-verine」を持つ医薬品

<sup>1)</sup> Papaverineは、INNではない。

<sup>2)</sup> INNは、Dicycloverine。

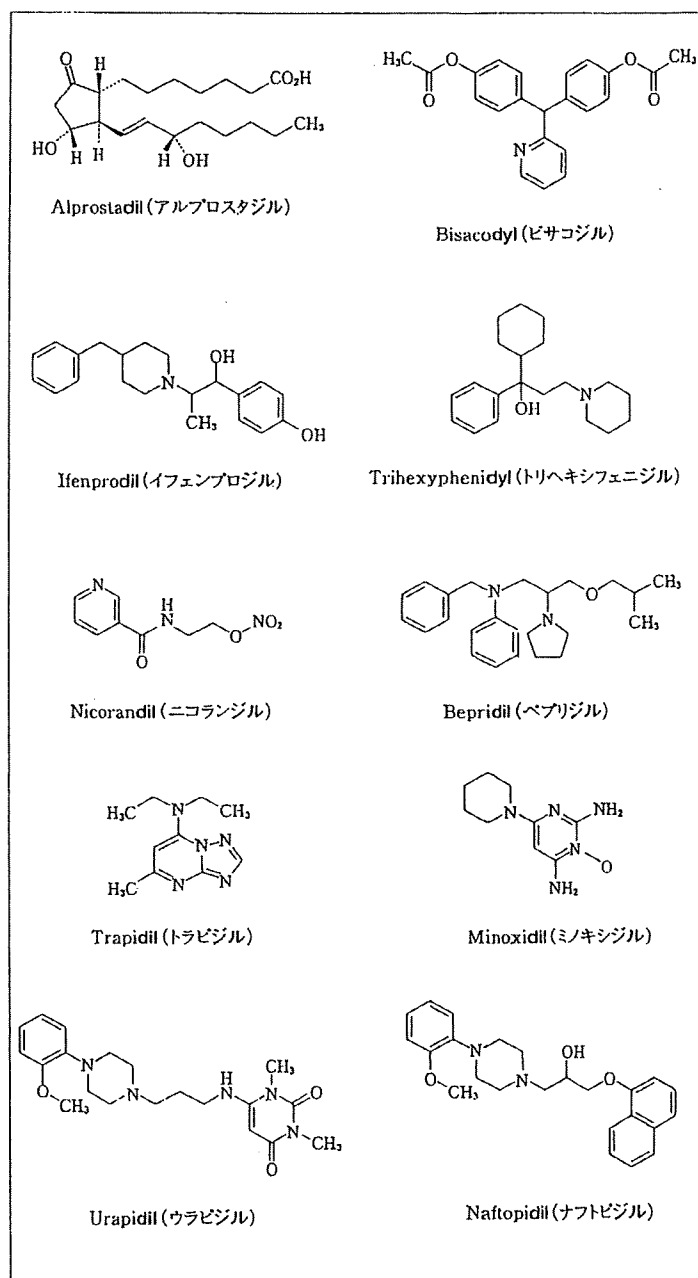


図2 血管拡張薬を示すステム「-dil」, 「-dyl」を持つ医薬品

「-dyl」に加えて、「-dilol」や「-pendyl」なども血管拡張薬を示すステムとして使われる。これらのステムを持つ医薬品は、血管拡張作用という効能でまとめられているが、化学構造に類似性がなく作用機序が異なる化合物も含まれている。

ステム「-dil」や「-dyl」を持つ血管拡張薬としては、Alprostadil (アルプロスタジル) およびアルプロスタジルの  $\alpha$ -シクロデキストリン包接化合物である Alprostadil Alfadex (アルプロスタジル アルファデクス)、Ifenprodil (イフェンプロジル) の酒石酸塩、Nicorandil