

Profile of the Authors



Dr. Teruhide Yamaguchi graduated from Biology at Kobe University in 1976. He is the director of the division of Biological Chemistry and Biologicals at National Institute of Health Sciences, and is engaged in investigating the safety, quality and efficacy of biologics. He is member of the Pharmaceutical and Food Affairs Council in Japan and is contributing to review quality aspects of registration applications of new drugs. He is also contributing to ICH activity as the member of Gene Therapy EWG.



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

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、Contusogene 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。

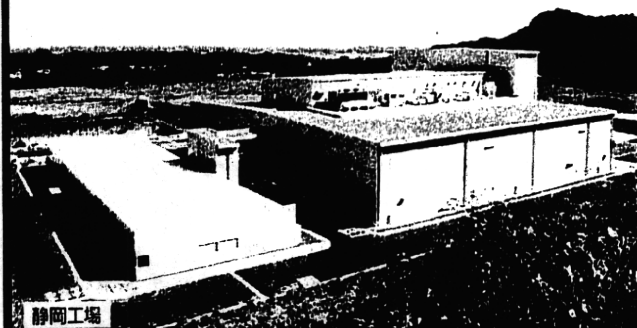
Alferminogene Tadenovecは、血管新生因子であるヒト繊維芽細胞増殖因子-4 (FGF-4)を発現するアデノウイルスベクターで、E1領域にサイトメガロウイルス(CMV)プロモーターとFGF-4のcDNA配列が組み込ま

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。

Contusogene Ladenovecは、正常型ヒトp53遺伝子が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。Contusogene 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、再発頸頭部がんに対する第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!!



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 ニューエンバイヤビル TEL.03(3714)2202(代) FAX.03(3714)2189
●営業部 関西駐在所 〒520-2323 滋賀県野洲市三上2195-1 TEL.077(599)6159(代) FAX.077(599)6161
●静岡工場 〒437-1432 静岡県掛川市上土方工業団地29-27 TEL.0537(74)5670(代) FAX.0537(74)5671
●滋賀工場 〒520-2323 滋賀県野洲市三上2195-1 TEL.077(588)2331(代) FAX.077(586)0054

- 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行います

DM資料請求カードNo.129

PHARM TECH JAPAN ● Vol.24 No.8(2008) 105(1607)

薬の名前

STEMを知らば薬がわかる

第24回

生物)を対象に欧米で臨床開発中である。

Sitimagene Ceradenovecは、ヒト単純ヘルペスウイルス1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、目的遺伝子のはかに、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

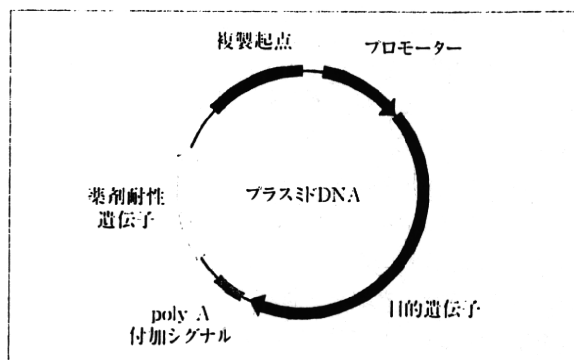


図2 プラスミドベクターの構造(例)

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バジュー病を適応症として、現在日本で承認申請中である。遺伝子治療薬としては日本で初めての承認申請となる。

Amolimogene Bepiplasmidは、ヒトパピローマウイルス16型および18型のE6およびE7遺伝子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-(2*RS*)-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と特異的に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-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-T-G-G-C-T-C-C)	Cenersen(未承認)
(5'→3')d(P-thio) (C-T-G-C-T-C-C-T-T-C-T-A-C-C-T-T-C-G-T-T)	Afovirsen(未承認)
(3'→5')d(P-thio) (G-T-T-C-T-C-G-C-T-G-G-T-G-A-G-T-T-T-C-A)	Aprinocarsen(未承認)
(5'→3')d(P-thio) (T-C-T-T-C-C-T-C-T-C-T-A-C-C-C-A-C-G-C-T-C-T-C)	Trecovirsen(未承認)
(3'→5')d(P-thio) (C-G-G-C-A-T-G-T-C-T-A-T-T-T-T-G-T-A)	Trabedersen(未承認)

図3 アンチセンスオリゴヌクレオチドのシステム「-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、

薬の名前

ステムを知られば薬がわかる

第24回

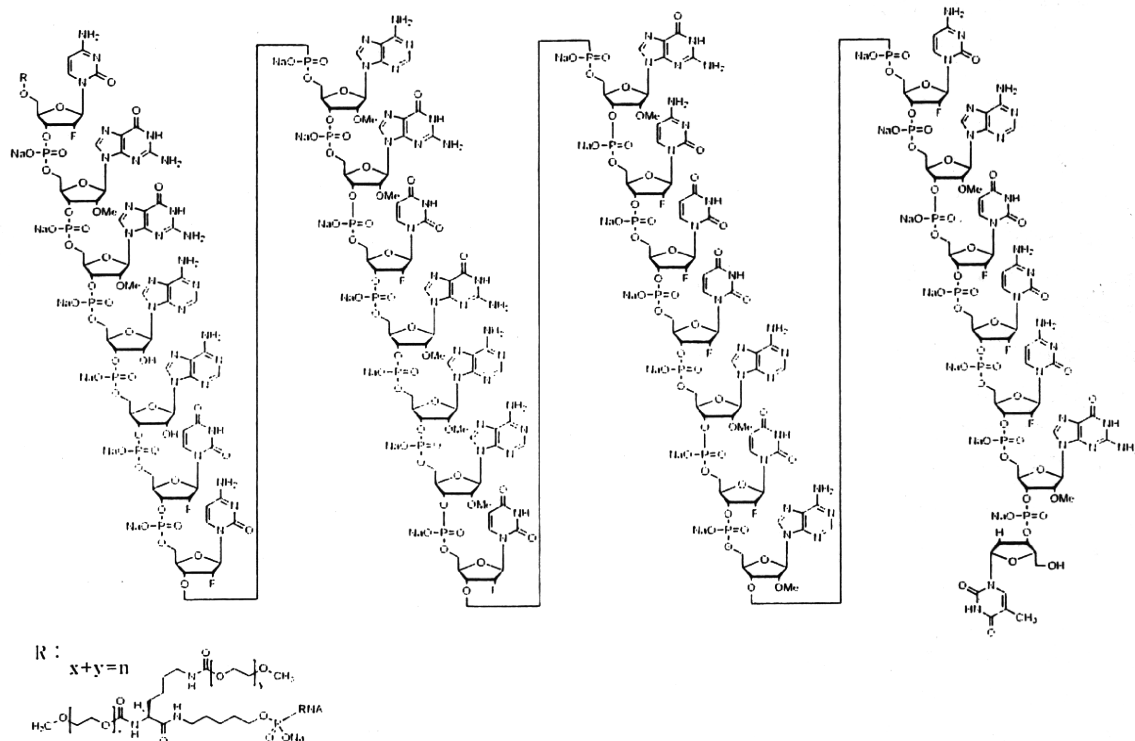


図4 Pegaptanib(ベガプタニブ)(日本未承認)の構造

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

アンチセンスオリゴヌクレオチドのように、遺伝子の構成成分である核酸(DNAまたはRNA)から構成される医薬品は核酸医薬と呼ばれる。現在、アンチセンスのほかに、siRNA、リボザイム、デコイ核酸、アフター等、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アフター剤のPegaptanib(ベガプタニブ)の2品目のみである。

RNAアフター剤とは、標的分子と高い親和性で特異的に結合してその機能を阻害する活性を持つ、人工配列からなる合成オリゴヌクレオチドである。ベガプタニブは、血管内皮細胞成長因子(VEGF)に特異的に結合して血管新生を阻害するアフター剤である。28個の化学修飾RNAからなる合成オリゴヌクレオチドにポリエチレングリコールが結合した構造を持つ(図4)。ベガプタニブはJAN収載品目であり、本連載第11回(本誌2007年6月号)のステム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/糖ペプチドのシステム「-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)、システム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、遺伝子治療薬のシステム「-gene」、アンチセンスオリゴヌクレオチドのシステム「-rsen」およびワクチンの名称について紹介した。なお、生物薬品に関するシ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) 日経バイオテック編：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、株式会社メデイカルドゥ、2006



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

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

7月23日(水) 10:00~17:00
大阪会館

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。

日光ケミカルズ株式会社

www.nikkol.co.jp

お問合せ先 営業部: TEL 03-3662-7055 FAX 03-3664-8679

東京都中央区日本橋馬喰町1-4-8

大阪支店: TEL 06-6262-0371 FAX 06-6262-9700

大阪府大阪市中央区安土町1-6-14

DM資料請求カードNo.252



薬の名前

ステムを知れば薬がわかる

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

第21回

国立医薬品食品衛生研究所

川崎ナナ, 内田恵理子

NANA KAWASAKI, ERIKO UCHIDA

National Institute of Health Sciences

名古屋市立大学大学院薬学研究科

宮田直樹

NAOKI MIYATA

Faculty of Pharmaceutical Sciences, Nagoya City University

はじめに

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

「vin-」: ビンカルカロイド

「-orex」: 食欲抑制剤

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

「-begron」: α アドレナリン受容体作動薬

「bol-, -bol-, -bol」: 同化ステロイド

「-thiouracil」: 甲状腺阻害作用を有するチオウラシル誘導体

を紹介した。

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

「-ase」: 酵素 その2

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

薬品の中から, サブステム(1)「-ase」(タンパク質分解酵素), (2)「-uplase」(ウロキナーゼ型プラスミノゲンアクチベーター活性を持つ酵素), (3)「-teplase」(組織プラスミノゲンアクチベーター活性を持つ酵素), (4)「-diplase」(プラスミノゲンアクチベーターと他の酵素との融合タンパク質), (5)「-lipase」(リパーゼ活性を持つ酵素), ならびに(6)「-dismase」(スーパーオキシドジスムターゼ活性を持つ酵素)を持つ医薬品を取り上げて紹介した。今回は, サブステムを持たないその他の酵素を紹介する。

(7)サブシステムを持たない酵素

①糖加水分解酵素

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

(i)消化不良改善薬

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

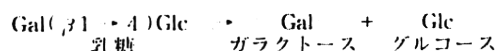
薬の名前

ステムを知られば薬がわかる

第21回

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

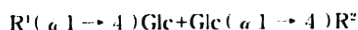
β -ガラクトシダーゼは、非還元末端のガラクトースを分解するエキソグリコシダーゼで、乳糖分解作用を持つ。



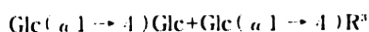
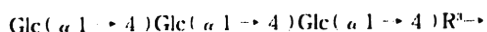
Aspergillus oryzae および *Penicillium multicolor* が産生する β -ガラクトシダーゼは、それぞれ β -ガラクトシダーゼ (アスペルギルス) および β -ガラクトシダーゼ (ペニシリウム) と命名され、目録にも収載されている (JAN, INN 未収載)。JAN および INN 収載品目であるチラクターゼも、本質は β -ガラクトシダーゼである。わが国ではいずれも、乳児の乳糖不耐により生じる消化不良の改善、ならびに経管栄養食および経口流動食等摂取時の乳糖不耐により生じる下痢等の改善薬として適応されている。

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

α -アミラーゼ活性



β -アミラーゼ活性



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

表1 リソソーム病、原因酵素および治療薬

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

(ii) リソソーム病治療薬

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

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

・ムコ多糖症治療薬

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

デルマタン硫酸とヘパラン硫酸は、硫酸化ウロン酸

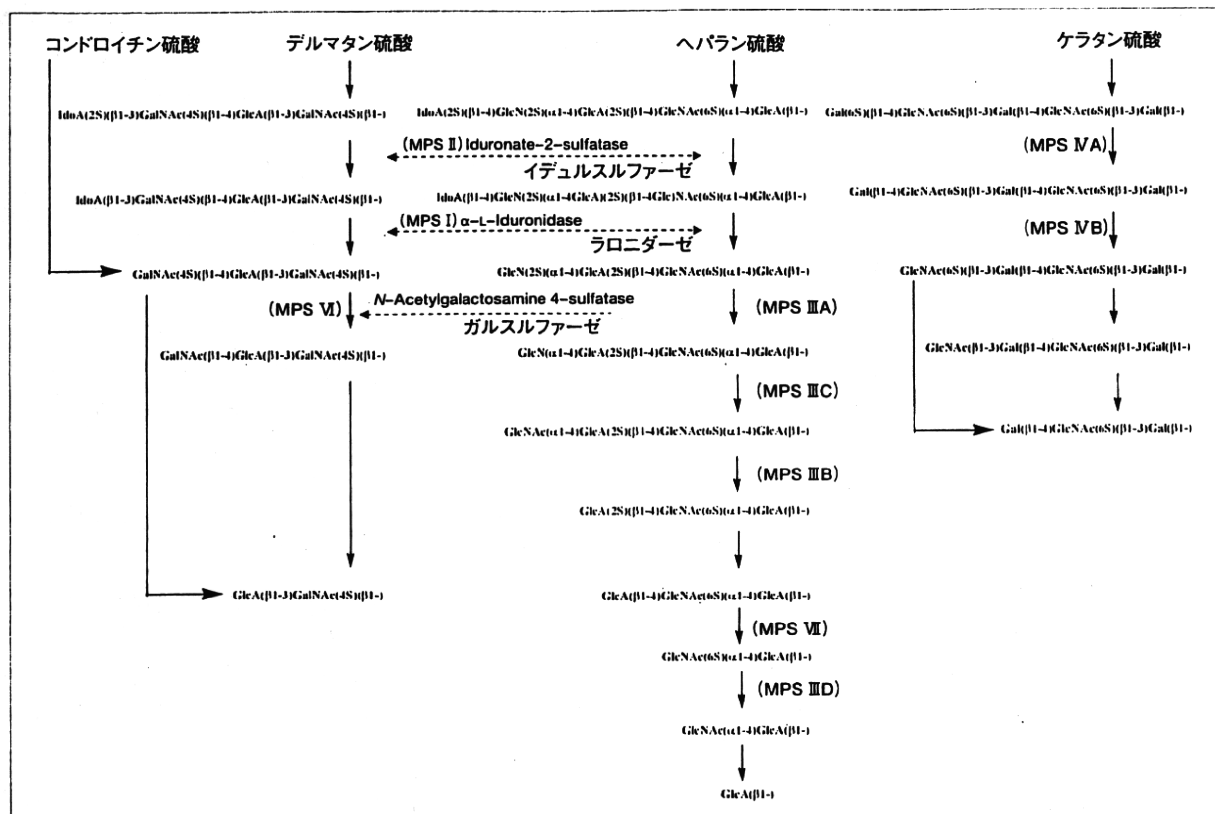


図1 グリコサミノグリカン代謝経路、ムコ多糖症Ⅰ～Ⅵ型と原因酵素、および治療薬(太字)

MPS: ムコ多糖症, GalNAc: N-アセチルガラクトサミン, GlcA: グルクロン酸, GlcN: グルコサミン, GlcNAc: N-アセチルグルコサミン, IdoA: イズロン酸, S: 硫酸基

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

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

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

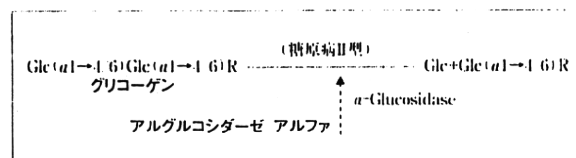


図2 リソソーム内グリコーゲン代謝、糖原病Ⅱ型と原因酵素および治療薬(太字)

する疾患がムコ多糖症Ⅰ型である。現在、ムコ多糖症Ⅰ型治療薬としてガルスルファーズが承認申請中である。

・糖原病Ⅱ型治療薬

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

薬の名前

システムを知れば薬がわかる

第21回

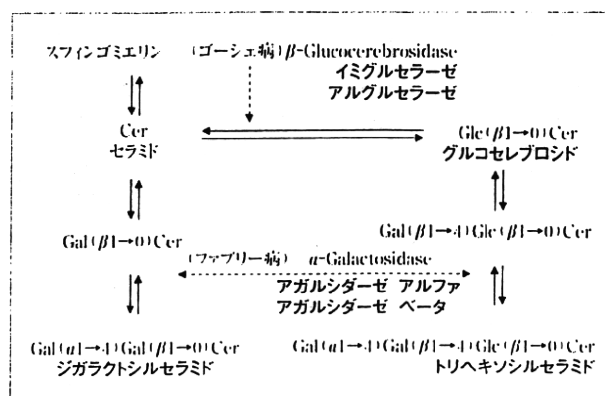


図3 ファブリー病、ゴーシェ病と原因酵素および治療薬(太字)

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

・スフィンゴリピドーシス治療薬

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

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

ゴーシェ病は、 β -グルコセラブロシダーゼが欠損することによって、グルコセラブロシドが蓄積し、肝臓や脾臓が腫大する疾患である(図3)。国内では、ゴーシェ病治療薬としてアルグルセラーゼおよびイミグルセラーゼが承認されている。アルグルセラーゼは、ヒト胎盤から精製された β -グルコセラブロシダーゼで、N-結合型糖鎖をトリミングすることによって非還元末端をマンノースとし、マクロファージ上のマンノース受容体との親和性を高めている(1996年承認)。イミグルセラーゼはCHO細胞によって産生される遺伝子組換え β -グルコセラブロシダーゼ類似体で、糖鎖の非還元末端は同じくマンノースにトリミングされている(1998年承認)。ゴーシェ病治療薬として現在国内では、イミグルセラーゼが販売されている。

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

(iii) その他の症例に適応される糖分解酵素

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

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

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

載されている。

②核酸分解酵素

核酸を分解する作用を持つ医薬品として、Dornase Alfa, Streptodornase(ストレプトドルナーゼ)、Ranpirnase およびPegademaseが開発されている。

Dornase Alfaは、遺伝子組換え型ヒトデオキシリボスクレアーゼ I (DNA分解酵素)である。Dornase Alfaは米国において、嚢胞性線維症患者の肺に存在する白血球由来DNAを分解することにより、痰の粘着性や粘度を下げる効果があるとして承認されている。嚢胞性線維症は、米国白人に高頻度に発症する常染色体劣性遺伝である。患者は、塩化物イオンとナトリウムイオンの膜輸送に携わる嚢胞性線維症膜貫通調節(CFTR)タンパク質の遺伝子異常によって脱水症に陥る。その結果、粘液の粘度が高くなり、気管支、肺、すい臓、小腸、肝臓などに分泌物が蓄積し、機能が低下する。

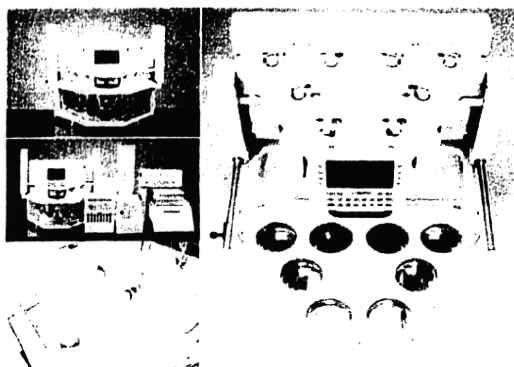
ストレプトドルナーゼは、化膿連鎖球菌が産生するDNA分解酵素である。わが国では、ストレプトキナーゼとの配合剤が使用されていたが、現在は販売中止になっている(後述)。

Ranpirnaseは、*Rana pipiens*(ヒョウガエル)由来のリ

ボスクレアーゼ(RNA分解酵素)である。Ranpirnaseは細胞表面に結合するとエンドサイトーシスにより細胞内に取り込まれ、tRNAを分解する。その結果、アポトーシスのシグナルが誘導されたり、細胞増殖が抑制されたりする。Ranpirnaseは米国において、切除不能悪性中皮腫の治療薬として希少医薬品に指定されている(2007年1月)。中皮腫(Mesothelioma)は、主に石綿(アスベスト)が原因で発症するといわれている胸部癌の一種である。

Pegademaseは、ウシ由来アデノシンデアミナーゼに平均分子量5,000のモノメトキシポリエチレングリコールを結合させた修飾タンパク質である。アデノシンデアミナーゼは、プリンヌクレオチドの分解経路に属する酵素の1つで、アデノシンや2'-デオキシアデノシンをイノシンおよびデオキシイノシンに分解する。この酵素が欠損すると、アデノシンや2'-デオキシアデノシンが蓄積し、リンパ球が障害される。その結果、免疫不全に陥り、重症感染症を繰り返す(アデノシンデアミナーゼ欠損症)。治療法として遺伝子治療と酵素補充療法があり、Pegademaseは米国において酵素補充療法薬として承認されている。

究極の溶出試験グローバルスタンダード VK7025 溶出試験器は世界標準の溶出試験器です



USP キャリブレーターでお困りではありませんか？
溶出試験器間誤差の問題はありませんか？

- VK7025 の特長
- ① フルオープンアクセス
- ② 調整不要のトゥルーセンターベッセル
- ③ 最短ロッドで極小のバドル偏心
- ④ メンテナンス性抜群

バリアン社の溶出試験器なら
問題解決できます

信頼をお届けする



株式会社 ユニフレックス

ホームページ: <http://www.uniflex.co.jp>

東京営業部 〒277-0861 千葉県柏市高田 537-1

TEL.04-7147-3751 FAX.04-7144-8242

大阪営業所 〒533-0033 大阪市東淀川区東中島 1-17-18 新大阪ビル東館 2F

TEL.06-6323-8344 FAX.06-6323-8257

本社 〒113-0033 東京都文京区本郷 3-26-4 ドルミ本郷 7F

TEL.03-3816-1004 FAX.03-3816-1392

DM資料請求カードNo.103

PHARM TECH JAPAN ● Vol.24 No.4(2008) 105(655)

薬の名前

システムを知らば薬がわかる

第21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バプチダーゼ(*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(ヘモコアグララーゼ)、Streptokinase(ストレプトキナーゼ)、およびAlfimepraseがある。

ヘモコアグララーゼは、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、酵素を示すシステム「-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/index.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>

細胞・組織加工医薬品の品質と 安全性確保への提言

山口 照英 国立医薬品食品衛生研究所 生物薬品部 部長

石井 明子 国立医薬品食品衛生研究所 生物薬品部 第二室長

昨年は、我が国初の細胞・組織加工医薬品となる培養皮膚製品の承認、ヒト（自己）由来細胞・組織加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針案の公表、そして、ヒト iPS 細胞作製の成功など、再生医療関連の大きなトピックが相次いだ。我が国では現在、骨、軟骨、角膜、心筋、血管、神経などの再生に関する臨床研究が精力的に行われている。また、樹状細胞や活性化リンパ球を用いたがん治療など細胞治療の臨床研究も活発である。これら臨床研究の成果が標準治療として広く一般に提供されていくためには、細胞・組織を含む製品を薬事法の規制下に医薬品として開発していくことにより、その品質・有効性・安全性を確保することが望まれる。本稿では、細胞・組織加工医薬品について、品質・安全性確保のための一般的な考え方と関連する規制状況等について海外での状況も含めて紹介する。

1 細胞・組織加工医薬品とは

細胞・組織加工医薬品等とは、ヒトあるいは動物由来の細胞・組織を加工して製造される医薬品又は医療用具と定義される。従って、細胞・組織加工医薬品は生きている細胞という刻一刻と変化する特性と、細胞という高度な有機体であるという特性を併せ持つことから、品質・安全性・有効性評価においてはこのような特性を十分に理解しておくことが必要となる。

細胞・組織の「加工」とは、疾患の治療や組織の修復又は再建を目的として、細胞・組織の人為的な増殖、細胞・組織の活性化などを目的とした薬剤処理、生物学的特性

改変、非細胞・組織成分との組み合わせ、遺伝子工学的改変等を施すことを言う。したがって、いわゆる再生医療に用いられる細胞、例えば、軟骨細胞、血管内皮前駆細胞、間葉系幹細胞、筋芽細胞等の他に、免疫療法などで用いられる細胞や ex vivo 遺伝子治療用の細胞等も細胞・組織等加工医薬品の範囲に含まれる。加工を経ずに移植に用いられる角膜、造血幹細胞などは細胞・組織加工医薬品には含まれず、移植医療と位置づけられている。我が国と異なり、欧米ではこのような移植医療も含めて細胞治療として品質・安全性・有効性確保の対策をとっており、例えばフランスでは、1996 年以降、細胞治療の 60% は造血幹細胞を用いたものといわれている。

2 細胞・組織加工医薬品の品質と 安全性確保 — 規制環境の整備

細胞・組織加工医薬品に関して、その開発を適正に推進することを目的に、品質・安全性確保に関する規制関連文書が各極で出されている（表 1, 2）。いずれにおいても、細胞・組織加工医薬品では医薬品としての性質や患者への適用方法が製品ごとに大きく異なり多様であるため、画一的な規制を行うのではなく、目的とする製品の特性に応じてケースバイケースで対応すべきであるという考えが基本にある。細胞・組織を利用した医薬品の品質・安全性確保に関するこれまでの国内通知等で最も重要なものは、平成 12 年に出された医薬発第 1314 号通知

一別添 1「細胞・組織利用医薬品等の取扱い及び使用に関する基本的考え方」

一別添2「ヒト由来細胞・組織加工医薬品等の品質・安全性確保に関する指針」である¹⁾。

別添1には、細胞・組織利用医薬品の製造にあたって、その採取行為から加工、製造における取り扱いや使用に際しての基本的要件が示されており、別添2には、ヒト由来細胞・組織加工医薬品について、その品質・安全性確保のために必要な基本的要件と、承認申請および治験前の「確認申請」に必要な資料の内容が示されている。

表1 細胞・組織加工医薬品に関連する指針や通知

- ◇ 細胞・組織を利用した医療用具又は医薬品の品質及び安全性の確保について
(医薬発第906号)
- ◇ 細胞・組織利用医薬品等の取り扱い及び使用に関する基本的考え方
(医薬発第1314号 別添1)
- ◇ ヒト由来細胞・組織加工医薬品等の品質及び安全性確保に関する指針
(医薬発第1314号 別添2)
- ◇ 生物由来製品及び特定細胞由来製品の指定並びに生物由来原料基準の制定等について
(医薬発第052001号)
- ◇ 生物由来製品に関する感染症定期報告制度について
(医薬発第051508号)

表2 細胞・組織加工医薬品に関する海外の指針や通知

- ◇ Guidance for Industry : Guidance for Human Somatic Cell Therapy and Gene Therapy. FDA/CBER, 1998
- ◇ Suitability Determination for Donors of Human Cellular and Tissue-based Products. FDA/CBER, 1999
- ◇ Guidance for Reviewers : Instructions and Template for Chemistry, Manufacturing, and Control (CMC) Reviewers of Human Somatic Cell Therapy Investigational New Drug Applications (INDs). (DRAFT) FDA/CBER, 2003
- ◇ Points to Consider on the Manufacture and Quality Control of Human Somatic Cell Therapy Medicinal Products. EMEA/CPMP/BWP, 2001
- ◇ Guideline on Human Cell-based Medicinal Product (DRAFT) EMEA/CHMP, 2007

「確認申請」とは、治験計画の届出を行う前に、厚生大臣に当該治験薬の安全性及び品質の確認を求める申請のことであり、細胞・組織加工医薬品と遺伝子治療薬について義務化されているものである。確認申請の目的は、当該医薬品等の治験を開始するに当たって支障となる品質及び安全性の問題が存在するかどうかを確認することであり、未知・未経験の要素が多い細胞・組織加工医薬品の開発を安全に行うために設けられている制度であると言える。

一方、基本的考え方および指針が示されて7年余りが経過したが、これまでの細胞・組織加工医薬品の開発状況を見ると、次々に製品が市場に提供されるという状況ではなく、確認申請の段階でどの程度のデータが必要とされるのかが分かりにくいという指摘や、確認申請がなされてから承認までの期間が長いという指摘もあった。そこで、その後の科学的進歩や経験の蓄積に基づき、細胞・組織加工医薬品の適正な開発を推進するという立場から現在、第1314号通知の見直し作業が進められている。改訂後の指針はヒト自己由来細胞製品とヒト同種(他家)由来細胞製品に分けて作成されることとなっており、平成19年にはヒト自己由来細胞製品を対象に第1314号通知の改訂案として、

一「ヒト(自己)由来細胞・組織加工医薬品等の製造管理・品質管理の考え方(案)」

一「ヒト(自己)由来細胞・組織加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針(案)」

が公表され、一般からの意見公募が行われた。

これらの製品の開発において、品質・安全性確保に必要なデータは非臨床試験のみならず臨床試験を通じて蓄積されていくという事実を踏まえ、改訂案では、確認申請の段階でどのようなデータが必要とされるか、すなわち治験を開始するために必要とされる要件にはどのようなものがあるかが改訂前より明確に示されている。またQ&Aとして、必要な背景説明もなされている。以下に、「ヒト(自己)由来細胞・組織加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針(案)」(表3)の記載内容を中心に、細胞・組織加工医薬品の品質及び安全性確保のための方策について述べる。

表3 「ヒト（自己）由来細胞・組織加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針(案)」(平成19年8月28日)

第1章 総則
第1 目的
第2 定義
第2章 製造方法
第1 原材料と製造関連物質
1 目的とする細胞・組織について
(1) 生物学的機能等の特徴と選択理由
(2) ドナーの感染症に対する配慮
(3) 細胞・組織の採取・保存・運搬について
2 目的とする細胞・組織以外の原材料及び製造関連物質
(1) 細胞の培養を行う場合
(2) 非細胞・組織成分と組み合わせる場合
(3) 細胞に遺伝子工学的改変を加える場合
第2 製造工程
1 ロット構成の有無とロットの規定
2 細胞・組織の加工方法
3 加工した細胞の特性解析
4 最終製品
5 製造方法の恒常性
6 製造方法の変更
第3 最終製品の品質管理
1 総論
2 最終製品の品質管理法
第3章 細胞・組織加工医薬品等の安定性
第4章 細胞・組織加工医薬品等の非臨床安全性試験
第5章 細胞・組織加工医薬品等の効力又は性能を裏付ける試験
第6章 細胞・組織加工医薬品等の体内動態
第7章 臨床試験

3 細胞・組織加工医薬品の品質と安全性確保－その方策

細胞・組織加工医薬品の品質は、用いる細胞（自己由来製品では個別患者ごと）の適格性や原材料の品質管理等を含めた製造方法の恒常性確保と工程評価を含めた妥当性の検証、中間製品の品質管理、最終製品の規格及び試験方法の設定等を通じて担保される。原材料と最終製品の管理に加えて、製造工程の管理を行うことによって一定の品質を確保するという考えは、既に多くの製品が実用化されているバイオ医薬品（細胞基材由来タンパク質性医薬品）と共通である。しかし、細胞・組織加工医薬品は既存の医薬品にない複雑な構造特性や動的な特性を持つことから、従来の医薬品に適用されていた品質評価法をそのまま適用することはできない。従って、目的とする製品の使用方法や特性に応じて、品質管理手法を独自に確立していくことが必要になる。

3.1 ウイルス安全性

原材料から最終製品までの品質管理を通じて安全性確保のために最も重視されるのは、ウイルス等の感染伝播をいかに防止するかである。細胞・組織加工医薬品には滅菌や高度な精製といった処理ができないため、原材料や製造に用いられる試薬、血清等へのウイルス等の混入防止策が非常に重要な課題である。同種細胞由来製品の場合はドナー由来の感染リスクが最も懸念される事項となるため、ドナーとしての適格性に関連して各種感染症に対する試験や問診等の検査を十分に実施する必要がある。自己由来製品の場合も、製造工程での交差汚染や製造従事者の安全性確保、さらには培養等の工程により内在性ウイルスの増殖などのリスクが存在する。また、培養等に用いる培地や添加剤に由来する感染リスクがある。製品に感染性因子が混入した場合、患者ばかりでなく患者の家族や医療従事者等へも感染が広がる危険性があるため、公衆衛生の観点も含めて十分な対策が必要である。そのため、自己由来製品においても、B型肝炎、C型肝炎、ヒト免疫不全ウイルス感染症、成人T細胞白血病に留意すべきであるとされている。さらに、ウイルス汚染のリスクがある生物由来原料を製造工程で用いる場合や製造工程でのウイルスの増殖リスクがある場合には適切なウイルス試験の実施を考慮することとされており、中間工程や最終製品での適切な試験が必要な場合もあると考えられる。

欧米においても我が国と同様の考え方により、自己由来製品について、細胞の採取に当たってウイルス等の感染因子の試験を実施するように求めている。また、遅発性の感染症発症の監視として、フォローアップ体制の整備や検体の保管などの施策についても我が国同様の体制が取られている。

3.2 最終製品の品質管理

最終製品の品質管理では、表4に示すような品質試験を参考として、必要で適切な規格及び試験方法を設定、すなわち、試験法とその規格値／適否の判定基準を定め、その根拠を明らかにすることが求められる。最終製品の

規格及び試験方法の設定にあたっては、対象とする細胞・組織の種類及び性質、製造方法、各製品の使用目的や使用方法、安定性、利用可能な試験法等を十分に考慮する。ただし、表4にあげられた試験はあくまでも例示であり、感染性因子等に関する試験を除いて全てを規格及び試験方法として設定する必要は必ずしもない。

表4 最終製品の品質管理法

-
- | | |
|------|----------------------|
| (1) | 回収率ならびに生存率 |
| (2) | 確認試験 |
| (3) | 細胞の純度試験 |
| (4) | 細胞由来の目的外生理活性物質に関する試験 |
| (5) | 製造工程由来不純物試験 |
| (6) | 無菌試験及びマイコプラズマ否定試験 |
| (7) | エンドトキシン試験 |
| (8) | ウイルス等の試験 |
| (9) | 効能試験 |
| (10) | 力価試験 |
| (11) | 力学的適合性試験 |
-

3.3 非臨床安全性試験

非臨床安全性試験では、製品の特性及び適用法から評価が必要と考えられる安全性関連事項について、技術的に可能であれば、科学的合理性のある範囲で、適切な動物種を用いた試験又は *in vitro* の試験を実施することとされている。ヒト由来の試験用検体は貴重であり、またヒト由来製品を実験動物等で試験して必ずしも意義ある結果が得られるとは限らないので、動物由来の製品モデルを作成し適切な実験動物に適用する試験系により試験を行うことで、より有用な知見が得られると考えられる場合には、動物由来製品モデルの利用にむしろ科学的合理性があるとも考えられる。場合によっては動物細胞を用いる試験系も考慮し、そのようなアプローチにより試験を行った場合は、実施した試験の妥当性を明らかにすることが求められる。必要に応じて細胞由来の生理活性物質やサイトカイン等の産生量を測定し、生体への影響について考慮しておく。不純物については、動物を用いた解析よりも理化学的手法でその存在量を定量し、安全性確保を図ることが望ましい。

我が国においては開発しようとする製品と同様の細胞・組織を用いた再生医療・細胞治療の臨床研究が大学等で先行しているケースも多く、その研究結果を参照出来る場合には、動物を用いた試験は必ずしも必要とされないであろう。欧米のガイドラインでも従来のバイオ製品と異なり、細胞治療薬には必ずしも全ての非臨床試験が適用可能ではないことが指摘されており、科学的合理性を考慮して必要な試験を選択することが求められている。

治験計画届出の前に行う確認申請では、製品の臨床上の有用性や治験開始の必要度の高さとの関係において、確認申請までに得られている非臨床安全性試験のデータや当該製品に関する公開情報等に基づき、その必要度の妥当性を合理的に説明できることが重要である。開発側、審査側いずれにも挑戦的な領域であるので、医薬品医療機器総合機構との相談により適切な方向を議論することも有用であろう。

3.4 効力又は性能を裏付ける試験

効力又は効能を裏付ける試験では、技術的に可能かつ合理性のある範囲で、実験動物、細胞等を用い、適切に設計された試験により、細胞・組織加工医薬品等の機能発現、作用持続性、医薬品・医療機器として期待される効果を検討することが望ましい。細胞・組織加工医薬品を用いた医療では安全性面でも未知の要素が多いため、有効性を担保しリスクとベネフィットを明らかにする必要がある。ただし確認申請段階では、当該製品の効力又は性能による治療が他の治療法と比較したときはるかに勝れて期待できることが国内外の文献や知見等により合理的に明らかにされれば、詳細な実験的検討は必要とされない場合もある。

4 臨床研究と製品開発

現在我が国では、再生医療に関する多くの臨床研究が行われており、成果が新聞紙上等で報じられることもしばしばある。しかし、臨床研究は医師法の下に行われる医療行為に属するものであるため、用いられる細胞・組織はこれまで述べてきた 1314 号通知等による規制の対

象ではない。臨床研究では、基礎研究で得られた最先端の知見を迅速に医療に反映させられるという大きな利点がある反面、臨床研究が実施されている機関および時期でなければ治療を受ける機会がなく、患者側から見れば治療の機会が限られるという問題がある。また、施設が異なれば製造方法や製造された細胞等の特性も自ずと差異があると考えられ、同様の細胞を用いていても施設間でその品質・有効性・安全性が異なる可能性がある。

このような背景のもと、細胞治療臨床研究においても用いられる細胞の品質・安全性確保を図るという観点から、平成 18 年 7 月に厚生労働省から「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」が出され、ヒト幹細胞臨床研究の実施に際して研究機関ごとの審査が開始された。この指針では、臨床研究に用いるヒト幹細胞（注）について、その品質管理に関しては 1314 号通知及び生物由来原料基準を準用した取り扱いを行うよう求めている。今後は、新たに開始されたヒト幹細胞臨床研究審査を通じて、臨床研究で用いられる細胞・組織についても一定の品質・安全性が確保されていくことが望まれる。

一方、欧米では我が国とは異なり、公的な研究機関等によって実施される細胞治療臨床研究もヨーロッパ医薬品庁 EMEA や米国医薬食品局 FDA による審査と承認を受けている。未知・未経験の要素の多い細胞治療に大きな期待を寄せる反面、感染症の伝播等について患者個人ばかりでなく公衆衛生の面からも十分な規制が必要との判断があると考えられる。

先にも述べたように、細胞治療・再生医療をより安全に広く国民が利用可能なものとするためには、薬事法の規制の下、有用性が期待される細胞・組織を品質・有効性・安全性を確保した細胞・組織加工医薬品として患者への提供が可能な状況にしていくことが望まれる。我が国の現状を考えたとき、細胞・組織加工医薬品の開発スキームとして臨床研究が先行して行われることはむしろ肯定的側面があると思われる。一方で、その臨床研究の成果を如何に標準的治療として一般化するかが大きな課題であり、製品化を目指した企業あるいは医師によって実施される治験によって、医薬品候補となる細胞・組織の有効性・安全性を検証し、承認申請を経て医薬品としての認可を受けていくようにすることが望ましいと考え

られる。改訂 1314 号においても、先行して行われた臨床研究の成果は、確認申請に置いて重要な参考情報となりうることを記されており、新たな製品開発の流れができることに期待したい。

しかし現状では、細胞治療・再生医療の臨床研究から医薬品開発へのパスウェイが必ずしもスムーズにいったいないことも事実である。様々な要因が考えられるが、大学等での臨床研究において製法の設定や製品としての品質管理が十分でなく、そのために得られたデータが臨床開発に活かされないことも大きな要因と考えられる。今後、ヒト幹細胞臨床研究の審査を通じて、製法の確立や恒常性確保、品質管理がより適切に行われることにより、医薬品としての開発によりスムーズにつながることを期待したい。

（注）指針の対象として規定されているヒト幹細胞とは、組織幹細胞（例えば、造血幹細胞、神経系幹細胞、間葉系幹細胞、角膜幹細胞、皮膚幹細胞、毛胞幹細胞、腸管幹細胞、肝幹細胞、骨格筋幹細胞）及びこれを豊富に含む細胞集団（例えば、造血系幹細胞を含む全骨髓細胞）をいい、血管前駆細胞、臍帯血及び骨髓間質細胞を含む。また、体外でこれらの細胞を培養して得られた細胞を含む。

5 細胞・組織加工医薬品の開発動向

2007 年に我が国では初めての細胞・組織加工医薬品として、重症熱傷を対象に自己由来培養皮膚製品が承認された。これに続いて開発が進んでいる製品としては図 1 のようなものがある。確認申請された製品の中には、免疫制御による疾患治療を目的とした間葉系幹細胞等の細胞治療薬も含まれる。これらとは別に臨床研究では、自己骨髓細胞を用いた治療が多く試みられており、対象疾患は、軟骨損傷、変形性関節症、閉塞性動脈硬化症、褥創、心筋梗塞、歯周病など多岐にわたっている²⁾。しかし骨髓細胞はヘテロな細胞集団であるため、治療効果を担う細胞の種類や作用機構が十分明らかでない例も少なくない。品質・有効性・安全性の確保のためには、有効成分となる細胞の同定やその作用機構の解明がなされることが望まれる。

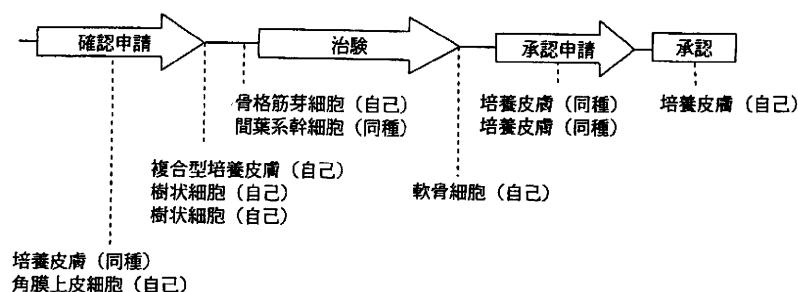


図1 我が国における細胞・組織加工医薬品の開発状況

米国では2001年までに自己軟骨細胞が1製品、同種培養皮膚が4製品承認されたが、その後は承認例がない。2003年にはFDA審査官を対象に、細胞治療薬の治験薬申請における品質評価に関するガイダンス案が公表されていること等から考えると、製品開発の動きが低調であるというよりは、細胞・組織加工医薬品の品質・安全性確保に関する対応がより慎重になっているものと思われる。

EUでは、細胞・組織加工医薬品として治験が行われた製品のうち、4割近くが癌免疫療法を目的とした製品であることが特徴であり、心血管系疾患を対象とした製品がこれに続いている(表5)。医療機器に該当する細胞製品については、これまでEMAとしての審査は行われておらず域内各国の規制に委ねられていたが、今後、EMAの中央審査に移行される予定となっており、ここでも品質・安全性確保への対応強化に向けた取り組みが行われている。

表5 EUにおける細胞治療薬・組織工学製品の治験実施状況 (2004.8～2007.8)

治療目的	件数
細胞治療製品	121 治験 / 101 製品
癌免疫療法	39
心血管系	29
皮膚／肝臓／肺／糖尿病／腸／軟骨等	25
神経系疾患	5
リンパ組織球増多症	1
HIV	1
生殖	1

6 細胞・組織加工医薬品開発への期待と今後の課題

わずか4種類の遺伝子導入によって体細胞の初期化を実現したヒトiPS細胞作製成功のニュースが追い風となり、細胞・組織加工医薬品の開発は社会的にも関心の高い話題となっている。自己の体細胞から様々な細胞・組織を自在に作り出すことができれば、同種細胞・組織を用いることによる免疫拒絶の問題が解消され、真の意味での再生医療が可能となるかもしれない。しかし、細胞・組織加工医薬品の品質・安全性については、未知・未経験の要素が多く、開発側にも審査側にも答えのない模索が続く。幹細胞を用いる場合、異所性分化や癌化の懸念を完全に解消することは現状では難しい。遺伝的改変を施した細胞では、さらに高い安全性上の配慮が必要となるであろう。どのような試験系により評価を行うことが妥当であるか、蓄積された経験と最新の知見を元に、産官学が連携して課題解決にあたることにより、有効な細胞・組織加工医薬品がより安全に迅速に提供されることが望まれる。

参考文献および資料

- 山口照英 ヒト細胞治療薬の品質と安全性確保について BIO Clinica 22, 1087-1094 2007
- 国立医薬品食品衛生研究所 遺伝子細胞医薬部 HP 内「日本で過去に実施された又は現在実施されているヒト細胞・組織利用医薬品等を用いた臨床応用の例」
http://www.nihs.go.jp/cgtp/cgtp/sec2/ct_prctl/prctl-j.html
* 本稿で紹介した1314号通知の改訂案は、2008年2月8日に新指針として公表された。(薬食発第0208003号)