

Fig.1 Analysis of Four Antibody Therapeutics for Precision

a) gel images of antibodies by SDS-PAGE at non-reducing conditions, b) analyzed by SDS-PAGE at reducing conditions. c) electropherograms analyzed by CGE at non-reducing conditions and d) CGE at reducing conditions. e) electropherograms analyzed by CZE at non-reducing conditions and f) CZE at reducing condition.

Hc: heavy chain  
 Lc: light chain  
 2H: molecule of two heavy chains  
 2H1L: molecule of two heavy chains and one light chain  
 NGIgG: non-glycosylated IgG  
 NGHc: non-glycosylated Hc

料導入が困難であるため電気的注入法により試料をキャピラリー内に導入している。そのため分析ごとの試料導入手量が安定しない恐れがある。そこで 10 kDa 内部標準を用いてピーク面積を補正して RSD 値を算出したところ、SDS-PAGE で得られたバンド面積及び相対移動度のゲル間誤差と同程度の  $\leq 18.5\%$  及び  $\leq 6.0\%$  という値が得られた (Table 2)。

## 2.2 直線性

Tocilizumab を 0.03, 0.06, 0.13, 0.25 及び 0.50 mg/mL の濃度に調製し、各濃度で 3 回繰り返し分析を行い、非還元条件下で Fig. 2-c そして還元条件下で Fig. 2-d に示す結果が得られた。Tocilizumab 由来ピーク面積を 10 kDa 内部標準により補正し、その補正値を各試料濃度に対してプロットしたところ得られた検量線は高い相関係数を示し良好な直線性を示した (Table 3)。

## 2.3 不純物の検出

CGE では主要なピーク (IgG, Hc 及び Lc のピーク)

の他に抗体医薬品中の抗体分子が断片化したと考えられる分子や糖鎖を持たない抗体分子に由来すると考えられるピークが観察された (Fig. 1-c 及び d)。非還元条件下では、糖鎖を持たない抗体分子 (NGIgG), Hc 及び Lc, また、IgG から軽鎖 2 つが外れた分子 (2H), IgG から軽鎖 1 つが外れた分子 (2H1L) に由来すると考えられるピークが観察された。これらのピークは高い再現性で同じ泳動時間に観察されたが、ピーク面積については  $< 89.3\%$  と非常にバラツキが大きかった。なお、4 種の抗体医薬品について、NGIgG に由来するピークの電気泳動時間の RSD ( $n=3$ ) は  $< 5.8\%$ , 補正後のピーク面積の RSD ( $n=3$ ) は  $< 15.7\%$  であった。更に、NGIgG の IgG に対する割合を算出した結果を Table 5 に示す。いずれの試料においても、NGIgG は糖鎖結合 IgG に対して約 2~3% 程度存在していることが明らかとなった。同様に、還元条件下においても主要なピーク (Hc 及び Lc のピーク) の他にいくつかのピークが観察された (Fig. 1-d)。糖鎖を持たない Hc (NGHc) は約 20 分 (RSD 値:  $< 1.0\%$ ) に観察され、補正ピーク面積の RSD 値は  $< 34.7\%$  であ

Table 2 Repeatability of Each Analysis

Conditions	Testing methods	Sample	RSD (%) of band or peak Area			RSD (%) of relative front or migration time			
			IgG	Hc	Lc	IgG	Hc	Lc	
Non-reducing	SDS-PAGE	Intra gel (n=6)	Tocilizumab	4.2	-	-	0.4	-	-
			Bevacizumab	3.3	-	-	1.5	-	-
			Rituximab	1.9	-	-	0.7	-	-
			Trastuzumab	3.5	-	-	0.5	-	-
		Inter gel (n=3)	Tocilizumab	7.0	-	-	1.4	-	-
			Bevacizumab	15.1	-	-	2.2	-	-
			Rituximab	14.8	-	-	2.9	-	-
			Trastuzumab	6.7	-	-	3.9	-	-
		CGE (n=3)	Tocilizumab	18.5	-	-	1.4	-	-
			Bevacizumab	1.2	-	-	0.7	-	-
			Rituximab	10.0	-	-	1.1	-	-
			Trastuzumab	2.1	-	-	5.9	-	-
	CZE (n=6)	Tocilizumab	2.7	-	-	0.5	-	-	
		Bevacizumab	2.5	-	-	0.9	-	-	
		Rituximab	2.7	-	-	0.6	-	-	
Trastuzumab		2.2	-	-	1.1	-	-		
Reducing	SDS-PAGE	Intra gel (n=6)	Tocilizumab	2.8	3.3	2.9	-	0.5	0.4
			Bevacizumab	2.4	4.0	3.9	-	0.3	0.5
			Rituximab	4.9	4.7	7.0	-	0.7	0.8
			Trastuzumab	1.4	1.9	5.5	-	0.5	0.5
		Inter gel (n=3)	Tocilizumab	4.3	2.5	8.1	-	0.2	0.3
			Bevacizumab	8.2	9.3	11.4	-	0.3	0.2
			Rituximab	8.3	7.4	10.1	-	0.8	0.5
			Trastuzumab	6.2	6.1	7.5	-	0.6	0.3
		CGE (n=3)	Tocilizumab	6.0	17.2	3.0	-	0.5	0.6
			Bevacizumab	1.3	1.6	0.8	-	0.5	0.5
			Rituximab	2.1	2.1	2.3	-	1.1	1.0
			Trastuzumab	1.3	1.5	1.0	-	0.4	0.4
	CZE (n=6)	Tocilizumab	2.5	2.2	3.1	-	0.6	0.6	
		Bevacizumab	1.2	0.7	2.0	-	0.7	0.8	
		Rituximab	1.2	1.6	1.5	-	0.4	0.5	
Trastuzumab		2.3	2.1	2.7	-	1.5	1.7		

CGE: capillary gel electrophoresis, CZE: capillary zone electrophoresis, Hc: heavy chain, Lc: light chain, RSD: relative standard deviation

Table 3 Linearity of Each Analysis

Conditions	Testing methods	IgG (Hc + Lc)		Hc		Lc	
		Calibration curve	R	Calibration curve	R	Calibration curve	R
Non-reducing	SDS-PAGE	y = 7312 x + 6701	0.9992	-	-	-	-
	CGE	y = 11.0 x + 0.09	0.9997	-	-	-	-
	CZE	y = 900690 x - 8231	0.9995	-	-	-	-
Reducing	SDS-PAGE	y = 12319 x + 11015	0.9966	y = 7803 x + 630	0.9994	y = 4516 x - 989	1.0000
	CGE	y = 9.2 x - 0.32	0.9990	y = 6.6 x + 0.22	0.9991	y = 2.5 x - 0.09	0.9989
	CZE	y = 833095 x - 8362	0.9996	y = 473870 x - 2829	0.9992	y = 833095 x - 8362	0.9991

CGE: capillary gel electrophoresis, CZE: capillary zone electrophoresis, Hc: heavy chain, Lc: light chain, R: correlation coefficient

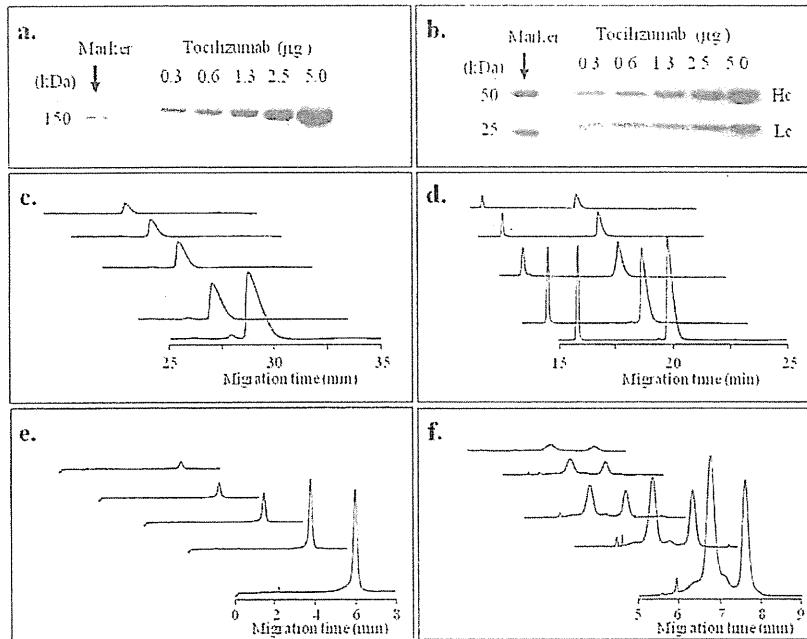


Fig. 2 Analysis of Tocilizumab for Linearity

a) gel image of Tocilizumab by SDS-PAGE at non-reducing condition, b) analyzed by SDS-PAGE at reducing condition. c) electropherogram analyzed by CGE at non-reducing condition and d) CGE at reducing condition. e) electropherogram analyzed by CZE at non-reducing condition and f) CZE at reducing condition.  
Hc: heavy chain  
Lc: light chain

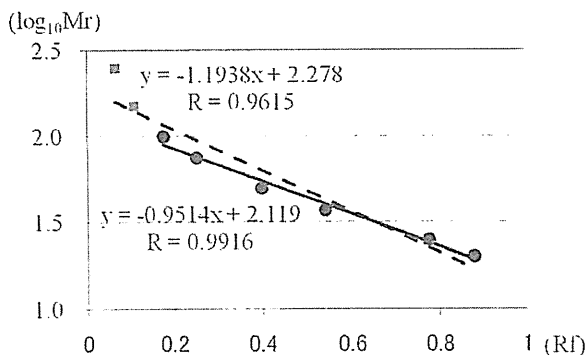


Fig. 3 Comparison of Two Calibration Curves for SDS-PAGE at Reducing Condition

The dotted line indicates the calibration curves using all data, but the solid line was prepared with the data obtained from two standard protein bands having low molecular masses.

Rf: relative front

$\log_{10}Mr$ : common logarithm of molecular weight

た。NGHcとHcとの存在比率を算出したところ、NGHcの存在比率のRSD値は<38.8%となり、非還元条件CGEと同様にNGHcの定量は困難であるが、試料中のNGHcの有無を確認することは可能であることが示された。

### 3. CZE

### 3.1 精度

調製した0.25 mg/mLの各試料について繰り返し分析(n=6)を行った結果をFig. 1-e(非還元条件)及びFig. 1-f(還元条件)に示す。非還元条件では約6分にIgG由来のピークが、還元条件では約6分にHcとLcのピークがそれぞれ観察された。CGE同様にそれぞれのピーク面積及び電気泳動時間のRSD値を算出したところそれぞれ<3.1%、<1.7%となり、3種類の試験法中で最も良好な値を示した。

### 3.2 直線性

Tocilizumabを0.03, 0.06, 0.13, 0.25及び0.50 mg/mLの濃度に調製し、各濃度について3回繰り返し分析し、非還元条件下でFig. 2-eに、還元条件下でFig. 2-fに示す結果が得られた。Tocilizumab由来ピーク面積を各試料濃度に対してプロットしたところ、SDS-PAGE及びCGE同様に良好な直線性を示した(Table 3)。

### 3.3 不純物の検出

非還元条件CZEでは不純物を検出することはできなかったが、還元条件ではCGEと同じくNGHcのピークが観察された。Tocilizumab, Bevacizumab, Rituximab, Trastuzumabそれぞれについて6回繰り返し分析した

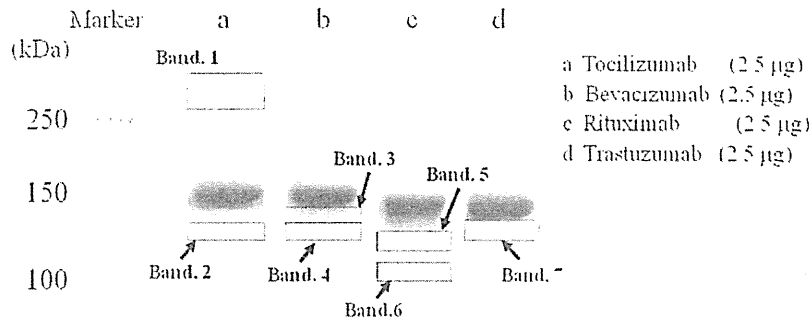


Fig. 4 Gel Images of Non-reducing SDS-PAGE

Table 4 Calculated Molecular Weight and Component Ratio in SDS-PAGE

Conditions	Sample	Band	Molecular weight		Component ratio			
			Mw (kDa)	RSD (%)	Percentage	RSD (%)		
Non-reducing	Intra gel (n=6)	Tocilizumab	IgG	167	0.2	100.0	0.0	
			Band. 1	262	1.1	6.7	8.3	
			Band. 2	142	0.6	12.6	29.7	
		Bevacizumab	IgG	175	0.8	100.0	0.0	
			Band. 3	160	1.2	8.5	9.6	
		Rituximab	Band. 4	146	0.6	8.7	17.2	
			IgG	166	0.4	100.0	0.0	
			Band. 5	155	0.5	5.3	17.9	
		Trastuzumab	Band. 6	139	0.4	5.0	27.4	
			IgG	154	0.3	100.0	0.0	
			Band. 7	140	0.5	3.7	12.3	
	Non-reducing	Inter gel (n=3)	Tocilizumab	IgG	158	1.6	100.0	0.0
				Band. 1	241	0.7	5.0	43.9
				Band. 2	136	1.5	6.2	4.7
		Bevacizumab	IgG	159	2.1	100.0	0.0	
			Band. 3	146	1.8	5.5	17.3	
		Rituximab	Band. 4	137	1.8	5.3	6.3	
			IgG	153	2.6	100.0	0.0	
			Band. 5	131	3.6	5.0	2.6	
		Trastuzumab	Band. 6	113	3.1	4.2	5.4	
			IgG	149	3.4	100.0	0.0	
			Band. 7	135	3.0	4.0	9.7	
Reducing		Intra gel (n=6)	Tocilizumab	Hc	53	0.5	-	-
				Lc	25	0.6	-	-
			Bevacizumab	Hc	54	0.2	-	-
	Lc			25	0.8	-	-	
	Rituximab		Hc	53	0.6	-	-	
			Lc	25	1.3	-	-	
	Trastuzumab	Hc	54	0.5	-	-		
		Lc	25	0.8	-	-		
	Reducing	Inter gel (n=3)	Tocilizumab	Hc	53	0.3	-	-
				Lc	25	0.9	-	-
			Bevacizumab	Hc	54	0.5	-	-
			Lc	25	0.8	-	-	
		Rituximab	Hc	54	0.5	-	-	
			Lc	24	1.3	-	-	
Trastuzumab	Hc	54	0.7	-	-			
	Lc	25	0.9	-	-			

Mw: molecular weight, RSD: relative standard deviation

結果, NGHc のピークは約 6 分 (RSD : <1.6%) に観察された (Fig. 1-f). また, NGHc のピーク面積の RSD 値は Tocilizumab, Bevacizumab, Rituximab, Trastuzumab それぞれで 4.0%, 4.1%, 11.6%及び 6.5%であった。ま

た試料中の NGHc の糖鎖結合 Hc に対する存在比率を Table 5 のように算出したところ, 存在比率はそれぞれ 3.1%, 4.0%, 2.9%, 3.2%となり, RSD 値はそれぞれ 2.5%, 4.0%, 12.0%及び 5.2%となった (Table 5).

Table 5 Component Ratio of Non-glycosylated IgG and Non-glycosylated Heavy Chain

Testing methods	Conditions	Percentage of NGIgG/IgG or NGHc/Hc			
		Tocilizumab	Bevacizumab	Rituximab	Trastuzumab
CGE (n=3)	Non-reducing	2.2 (RSD: 8.2%)	3.3 (RSD: 2.0%)	2.5 (RSD: 6.7%)	3.1 (RSD: 1.6%)
	Reducing	0.6 (RSD: 38.8%)	3.1 (RSD: 13.6%)	0.87 (RSD: 4.1%)	1.0 (RSD: 11.7%)
CZE (n=6)	Non-reducing	-	-	-	-
	Reducing	3.1 (RSD: 2.5%)	4.0 (RSD: 4.0%)	2.9 (RSD: 12.0%)	3.2 (RSD: 5.2%)

CGE: capillary gel electrophoresis, CZE: capillary zone electrophoresis, Hc: heavy chain, NGIgG: non-glycosylated IgG, NGHc: non-glycosylated Hc

## 考 察

本研究で検討した日本薬局方参考情報に記載されている SDS-PAGE, キャピラリー電気泳動法 (CGE, CZE) について Table 6 に整理した。

精度については CZE が電気泳動時間及びピーク面積のどちらについても最良の結果を示し、再現性の高い分析法であることが示された。マイクロピペットを用いて試料を導入する SDS-PAGE や電氣的に試料を導入する CGE と異なり、CZE では加圧法により試料を導入できるため、特にピーク面積の再現性が優れている。また、SDS-PAGE においては、同一ゲル内に比べてゲル間でバンド面積のバラツキが大きくなったが、これはゲルを手作業により作成して試験に用いていることが大きく影響を与えていると考えられることから、市販のゲルを使用することによりゲル間のバラツキを抑えることが期待される。

試料導入量と得られたレスポンスとの直線性については SDS-PAGE, CGE 及び CZE のいずれも高い相関係数 (>0.996) を与えた。このことから、今回設定した操作法により試験を実施すれば、0.03~0.50 mg/mL のたん白質濃度を求めることができる。しかし、電氣的導入法を用いる CGE では、高い電荷を帯びた分子がより多くキャピラリー内に導入されてしまう可能性が考えられるため、試料がもつ本来の存在比率を正確に反映できない恐れがある<sup>9)</sup> ことから、定量的評価を行うためには注入法の影響や精度について更に詳細な検討が必要である。一方、SDS-PAGE については試料をゲルに導入する作業が手作業であることや、染色及び脱色時の気温の変化、選択する染色試薬の種類などによる誤差が大きくなる可能性が考えられる。したがって、これらの要因を排除できるような頑健性の高い試験法を構築する必要がある。

抗体医薬品由来の不純物分子の検出については、糖鎖を持たない NGIgG や NGHc、抗体分子の断片化分子である 2H や 2HIL を検出できる CGE が最も有力であると考えられるが、現状では使用する泳動緩衝液が高粘性であるため電氣的な試料導入法を用いざるを得ない。そのため前述したように不純物の定量的評価を CGE で実

施する際には注意する必要がある。この点については、存在量の少ない不純物だけでなく存在量の多い IgG であってもピーク面積のバラツキが最大で 18.5% と大きかったことから明らかである。これまでに、サブクラスの違う IgG を内部標準に用いることで、ピーク面積の再現性が改善されることが報告されている<sup>7)</sup>。この系では、得られた IgG<sub>2a</sub> のピーク面積値を内部標準である IgG<sub>1</sub> のピーク面積値で補正することで、安息香酸を内部標準としたときに得られたピーク面積の再現性 (7.5~9.3%) を 1.5% 以下にまで改善することに成功しており、選択する内部標準が試験の性能に著しい影響を与えることが明らかにされている。CZE では還元条件でのみ糖鎖を持たない分子種の検出が可能であり、非還元条件では糖鎖を持たない分子を検出できなかった。これは使用したキャピラリーの電気浸透流が極めて大きいこと、また SDS-PAGE や CGE のような分子ふるい効果を分離原理に利用していないために十分な分離能が確保できていないことに起因すると考えられるが、今後、CZE が更に改良され、不純物ピークの分離検出が可能になれば非還元及び還元条件どちらにおいても有用な試験法となる可能性を有している。一方、SDS-PAGE は不純物分子をゲル上に検出できる利点を有しているが、ゲル間での誤差や試験者間での誤差が大きいと考えられる。これを解決するため、試料溶液を希釈した標準溶液を同一のゲル上で泳動して得られたバンド面積を比較するなどの工夫が必要となるが、やはり半定量的であり、限度試験などへの利用が望ましいと考えられる。

また、今回用いた 3 種類の試験法に共通する懸念事項もいくつか明らかとなった。まず、非還元条件では試料中に含まれるたん白質の分子量を正確に求められない点である。本研究でも、SDS-PAGE において IgG の分子量が実測値と理論値との間で最大 27 kDa もの誤差を示し、実測値が理論値に比べ大きくなる傾向が見られた。これは、非還元条件ではたん白質が高次構造を保ったままであり SDS によって完全に飽和されないため、SDS と一定の質量比 (1.4 g SDS/1 g たん白質<sup>8)</sup>) で結合しないことに起因している<sup>9)</sup>。つまり、試料とマーカーたん白質との間で SDS への結合親和性に差が生じ、これが非還元条件での分子量分析を困難にしている。もう一点

Table 6 Summary of SDS-PAGE, CGE and CZE

Conditions	Testing methods	Precision		Linearity	Characterization of testing methods					
		RSD (%) of band or peak area	RSD (%) of relative front or migration time	R (IgG)	Required analytical time	Stability of sample injection	Detection of NGIgG/NGHc	Detection of fragment	Determination of Mw	
Non-reducing	SDS-PAGE	Intra gel (n=6)	1.9 - 4.2 mean; 3.2	0.4 - 1.5 mean; 0.8	-	300 min	unstable	×	○	○
		Inter gel (n=3)	6.7 - 15.1 mean; 10.9	1.4 - 3.9 mean; 2.6	0.9992	300 min	unstable	×	○	○
	CGE (n=3)	1.2 - 18.5 mean; 8.0	0.7 - 5.9 mean; 2.3	0.9997	60 min	unstable	○	○	×	
	CZE (n=6)	<u>2.2 - 2.7</u> mean; 2.5	0.5 - 1.1 mean; 0.8	0.9995	10 min	stable	×	×	×	
Reducing	SDS-PAGE	Intra gel (n=6)	1.4 - 7.0 mean; 3.7	0.3 - 0.8 mean; 0.5	-	300 min	unstable	×	×	○
		Inter gel (n=3)	2.5 - 11.4 mean; 7.5	0.2 - 0.8 mean; 0.4	0.9966	300 min	unstable	×	×	○
	CGE (n=3)	0.8 - 17.2 mean; 3.4	0.4 - 1.1 mean; 0.6	0.9990	60 min	unstable	○	○	×	
	CZE (n=6)	<u>0.7 - 3.1</u> mean; 2.0	0.4 - 1.7 mean; 0.8	0.9996	10 min	stable	○	×	×	

RSD: relative standard deviation, R: correlation coefficient, NGIgG: non-glycosylated IgG, NGHc: non-glycosylated Hc, CGE: capillary gel electrophoresis, CZE: capillary zone electrophoresis

[前田ら：バイオ医薬品国際調和試験法の日周一般試験法取組へ向けた検討]

は、非還元条件の試料溶液を調製する際に、本来は試料中に含まれていない不純物が生成してしまう恐れがある点である。これまでに、IgG中のジスルフィド結合は、特に塩基性溶液中で開裂しランダムに他のチオール基と新たなジスルフィド結合を形成することが数多く報告されている<sup>9-12)</sup>。これを回避するために、試料溶液のpHを酸性側に保つこと<sup>13)</sup>、またヨードアセトアミドなどのアルキル化剤を添加してチオール基を保護すること<sup>14)</sup>などが提案されている。しかしながら、チオール基がジスルフィド結合を形成する反応の速度は、アルキル化反応よりも速く、高濃度のアルキル化剤を用いたとしても反応を完全に抑制することは困難である。したがって、本研究でSDS-PAGE、CGE、及びCZE用の試料調製時に断片化分子が生成している可能性が考えられ、本来の試料が持つ不純物と生成した不純物とを区別できていない。今後、試料を完全に変性し、かつ断片化分子の発生を最小限に抑えられる試料調製法の開発が必要である。

分析に要する時間の観点から見れば、今回検討した3種類の試験法のうち、CZEは10分以内で分析を終了することが可能である。一方、SDS-PAGEの場合は300分程度、そしてCGEでは60分程度が必要とされる。したがって、CZEが分析時間の観点から最も優れていることが示された。ただし、SDS-PAGEはゲル上に多検体を導入することができ、更にゲルを複数枚用いて同時に試験できる長所を有する。

このように各試験法がそれぞれ異なった特徴を有しており、現段階では、試験者がそれぞれの目的に沿った最適な試験法を選択することが必要である。また、現行の参考情報に記載されたSDS-PAGE及びキャピラリー電気泳動法の内容をそのまま一般試験法へ移行していく件や、SDS-PAGEに関して3薬局方国際調和版を日米欧各規制当局が受け入れるという件に関して支障となるような基本的な問題はないと考えられる。しかし、個々の試験の実施にあたってのそれぞれの特長や限界、技術的留意点などについては、「日本薬局方技術情報」などに詳しく記載する必要があることが明らかになった。

更に、正確かつ迅速な医薬品分析のためにも、今後、これらの3種類の試験法の長所を併せ持つ汎用性の高い分析条件の確立が求められる。

## 結 論

本研究では、4種類の市販抗体医薬品を材料としてSDS-PAGE及びCE分析を行い、それぞれの試験法の特

徴や操作における留意点を明らかにした。精度及び所要時間についてはCZEが最良の結果を与え、直線性に関しては3種類の試験法が良好な結果を与えた。CGEは不純物分析において第一選択となりうる有力な試験法であるが、試料導入量を管理できる分析系の構築が必要であることが明らかとなった。一方、非還元条件における試料調製及び分子量分析に関する留意点も明らかになった。非還元条件の試験では、試料調製に由来する不純物が生成しないこと、また、分子量分析に使用するマーカーが適切なものであることをあらかじめ検討しておく必要がある。今回の検討の結果、現行の参考情報に記載されたSDS-PAGE及びキャピラリー電気泳動法の内容をそのまま一般試験法へ移行していく件や、SDS-PAGEに関して3薬局方国際調和版を日米欧各規制当局が受け入れるという件に関して支障となるような基本的な問題はないと考えられた。その傍ら、各試験法が持つそれぞれの利点とともに、改良すべき点もいくつか明らかとなった。更に、試験実施にあたっての詳細な技術的留意点も明らかにした。これらの知見を踏まえ、バイオ医薬品のためのより汎用性の高い試験法を構築するために更なる検討を続けていく必要がある。

## 文 献

- 1) 伊藤勝彦：ファルマシア，45(7)，655-660 (2009)。
- 2) 山口照英，川崎ナナ：ファルマシア，45(7)，677-682(2009)。
- 3) 厚生労働省：第十五改正日本薬局方，参考情報，2006，1602-1617。
- 4) 厚生労働省：第十五改正日本薬局方，参考情報，2006，1583-1587。
- 5) Taga, A., Kita, S., Nishiura, K., Hayashi, T., Kinoshita, M., Sato, A., Suzuki, K., Kodama, S., Kakehi, K.: *J. Sep. Sci.*, 31, 853-858 (2008)。
- 6) 本田 進，寺部 茂：キャピラリー電気泳動 基礎と実際，講談社，101-104 (1995)。
- 7) Lee, H. G., Chang, S., Fritsche, E.: *J. Chromatogr. A.*, 947, 143-149 (2002)。
- 8) Reynolds, J.A., Tanford, C.: *J Biol. Chem.*, 245, 5161-5165 (1970)。
- 9) Gray, W.: *Protein Sci.*, 2, 1732-1748 (1993)。
- 10) Salas-Solano, O., Tomlinson, B., Du, S., Parker, M., Strahan, A., Ma, S.: *Anal. Chem.*, 78, 6583-6594 (2006)。
- 11) Liu, H., Gaza-Bulseco, G., Chumsae, C., Newby-Key, A.: *Biotecol. Lett.*, 29, 1611-1622 (2007)。
- 12) Hunt, G., Nashabeh, W.: *Anal. Chem.*, 71, 2390-2397 (1999)。
- 13) Gilbert, H. F.: *Methods Enzymol.*, 251, 8-28 (1995)。
- 14) Lundell, N., Schreitmuller, T.: *Anal. Biochem.*, 266, 31-47 (1999)。





# 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45回

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構

山本美智子

MICHIKO YAMAMOTO

Pharmaceuticals and Medical Devices Agency

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44回(本誌2010年3月号)では、抗ウイルス薬を示すステム「-uridine/-vudine」, 「-motine」, 免疫賦活薬, 免疫調整薬, 免疫抑制薬を示すステム「-imex-」, 「-imod」, 「-imus」を紹介した。

今回は、抗炎症薬, 喘息治療薬, 血液凝固因子阻害薬, エンケファリン作動薬, Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup>対向輸送阻害薬, ニューロキニン受容体拮抗薬などを示すステムを紹介する。



### 「-lubant」: ロイコトリエンB<sub>4</sub>受容体拮抗薬

「-lubant」は、ロイコトリエンB<sub>4</sub>受容体拮抗薬を示すステムである。5'-リポキシナーゼによりアラキドン酸から生成されるロイコトリエンは、多くの炎症疾患に関与している。ロイコトリエンB<sub>4</sub>(LTB<sub>4</sub>)は、白血球を強く活性化する因子であり、細胞膜表面に存在する受容体に結合し、白血球の遊走、活性酸素の産生、ライソゾームの放出を促し、炎症反応や細菌感染に対する防御など生体にとって重要な役割を担っている。また、乾癬や炎

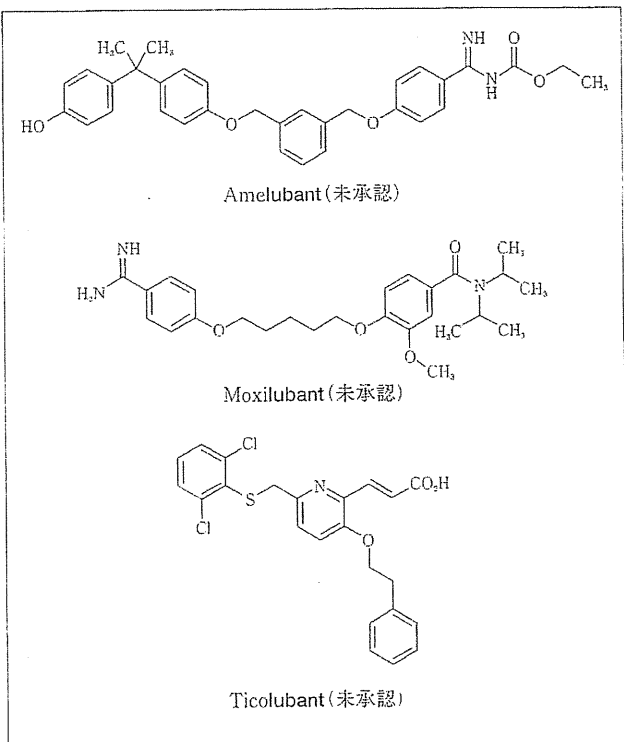


図1 ロイコトリエンB<sub>4</sub>受容体拮抗薬を示すステム「-lubant」を持つ医薬品

症性腸疾患, 喘息といった疾患の発症因子であるとも考

STEMを知られば薬がわかる

第4回

えられており、LTB<sub>4</sub>受容体拮抗薬は新しい抗炎症薬や喘息治療薬として開発が進められている。

STEM「-lubant」を持つ医薬品として、INNリストにはAmelubant, Moxilubant, Ticolubantが収載されている。Amelubantは、関節リウマチ、嚢胞性線維症、慢性閉塞性肺疾患および喘息治療薬として開発されている。Moxilubantは関節リウマチを適応として、また、Ticolubantは乾癬治療薬として開発されていたが、中止された。図1にSTEM「-lubant」を持つ医薬品の例を示す。

「-arit」：関節炎治療薬

「-arit」は、関節炎治療薬を示すSTEMである。STEM「-arit」を持つ医薬品として、JANにはActarit(アクタリット)、およびLobenzarit(ロベンザリット)の二ナトリウム塩が収載されている。

アクタリットは、フェニル酢酸系の抗リウマチ薬で、遅延型のアレルギー反応の抑制作用、および、サイトカインの産生抑制作用により、免疫機能を調整して関節症状を抑制するが抗炎症作用はないため、通常は非ステロイド系抗炎症薬と併用される。ロベンザリットは、ジフェニルアミン誘導体で、非ステロイド系消炎鎮痛薬と似

た骨格を持つジカルボン酸である。ともに慢性関節リウマチに適応がある。

この他、INNリストにはBindarit, Romazarit, Clobuzaritが収載されているが、いずれも未承認である。

Bindaritは、indazole誘導体で、MCP-1(monocyte chemoattractant protein-1)の合成を阻害する。関節リウマチおよびループス腎炎治療薬として開発されている。米国では、ループス腎炎の適応でオーファンドラッグに指定されている。Romazaritはインターロイキン-1(IL-1)阻害薬である。脂質低下、体重低下および血糖値低下作用を示す。抗リウマチ薬として開発されていたが中止された。Clobuzaritも、抗リウマチ薬として開発されていたが承認に至っていない。図2にSTEM「-arit」を持つ医薬品の例を示す。

「-pladib」：ホスホリパーゼA<sub>2</sub>阻害薬

「-pladib」は、ホスホリパーゼA<sub>2</sub>阻害薬を示すSTEMである。

消炎鎮痛薬としてNSAIDsやシクロオキシゲナーゼ(COX)-2阻害薬が用いられている。COX-2阻害薬は胃腸障害を軽減すると期待されたが血栓などの心血管障害のリスクがあることがわかった。現在、新たな消炎鎮痛薬として、脂質メディエーター産生の上流である細胞質型ホスホリパーゼA<sub>2</sub>(phospholipase A<sub>2</sub>: PLA<sub>2</sub>)を阻害する化合物が期待されている。

PLA<sub>2</sub>は、グリセリン脂質の2位のエステル結合を切断しアラキドン酸を遊離する酵素であり、生理機能の維持や免疫的炎症反応に関与するアラキドン酸カスケードにおいて重要な働きをしている。遊離したアラキドン酸はCOXで代謝され、発痛・起炎物質であるプロスタグランジンやロイコトリエンなどが合成される。また、血小板活性化因子(PAF)の産生にもPLA<sub>2</sub>が関与している。これらの脂質メディエーターは、急性呼吸逼迫症候群、アレルギー性気管支喘息、関節リウマチ、大腸ポリープ、骨粗鬆症、多発性硬化症、虚血再灌流障害など多様な症状の原因となっている。

STEM「-pladib」を持つ医薬品として、INNリストには、Darapladib, Goxalapladi, Rilapladi, Ecopladi, Efipladi, Giripladi, Varespladiが収載されている。このうち、Darapladib, Goxalapladi, Rilapladiはアテローム性動脈硬化症治療薬として、ま

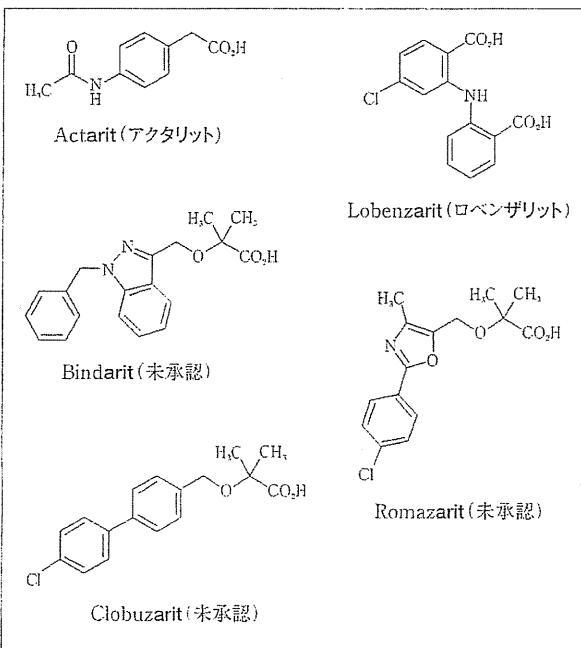


図2 関節炎治療薬を示すSTEM「-arit」を持つ医薬品

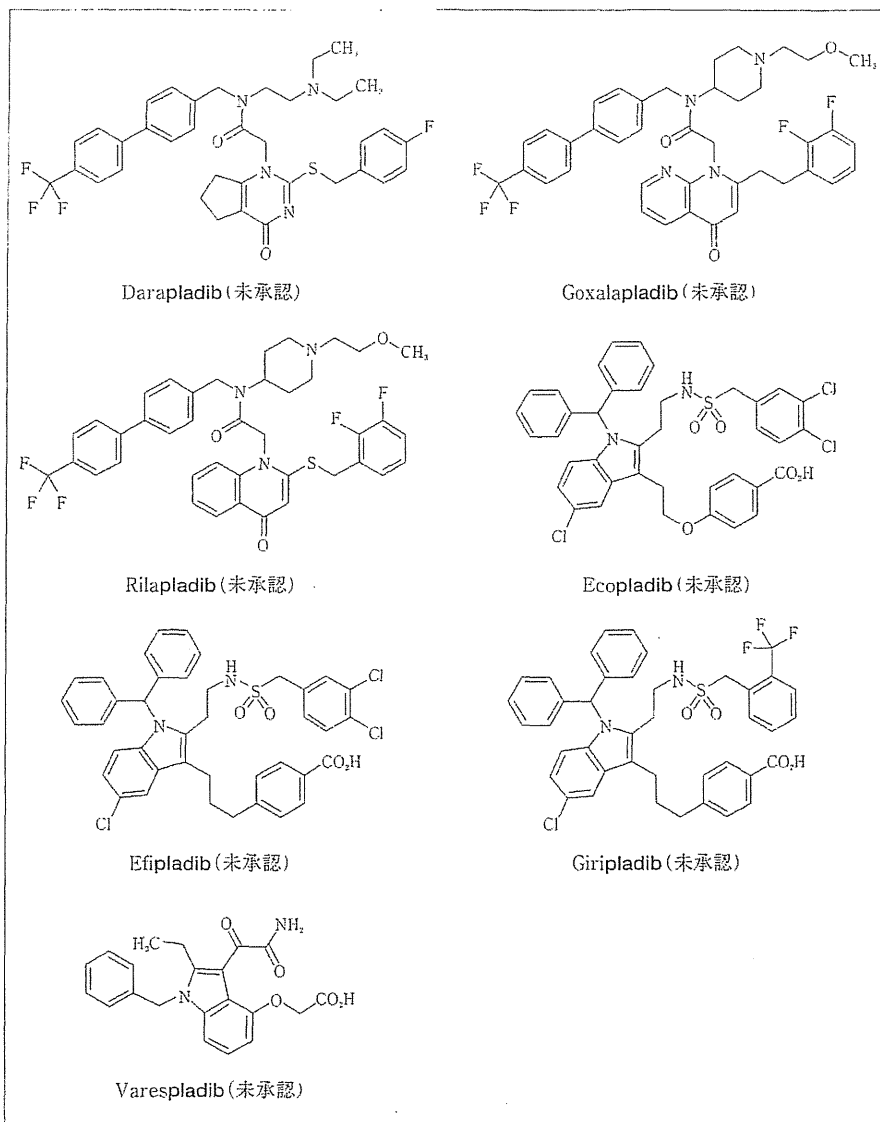


図3 ホスホリパーゼA<sub>2</sub>阻害薬を示すステム「-pladib」を持つ医薬品

た、Ecopladib, Efipladib, Giripladibは、関節炎の疼痛治療薬として開発中である。Varespladibは、米国で、2007年に鎌状赤血球貧血患者における急性胸部症候群の予防を適応としてオーファンドラッグに指定されている。図3にステム「-pladib」を持つ医薬品の例を示す。

### 「-flapon」： 5-リポキシゲナーゼ活性化 タンパク質 (FLAP) 阻害薬

「-flapon」は、5-リポキシゲナーゼ活性化タンパク質 (5-Lipoxygenase activating protein, FLAP) 阻害薬を示すステムである。

アラキドン酸カスケードにおいて、FLAPは、5-リポキシゲナーゼの活性化に必要なタンパク質であり、ロイコトリエン類が産生される。

ステム「-flapon」を持つ医薬品として、INNリストにQuiflaponとVeliflaponが収載されている。Quiflaponは喘息治療薬として、また、Veliflaponは心臓発作予防薬として開発されているが、ともに未承認である。図4にステム「-flapon」を持つ医薬品の例を示す。

ステムを知れば薬がわかる

薬のしくみ

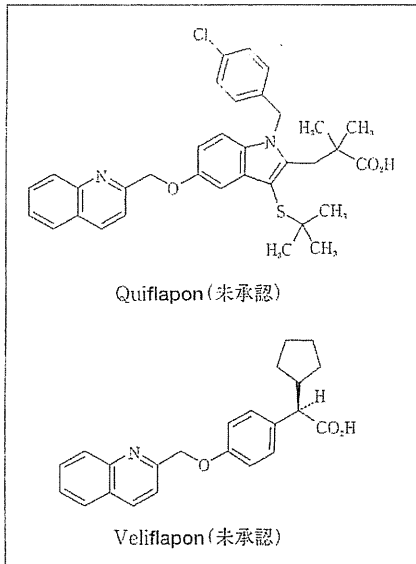


図4 5-リボキシゲナーゼ活性化タンパク質 (FLAP) 阻害薬を示すステム「-flapon」を持つ医薬品

「-xaban」:  
血液凝固因子X<sub>a</sub>阻害薬/  
抗トロンボキサン化合物

「-xaban」は、血液凝固因子X<sub>a</sub>阻害薬/抗トロンボキサン化合物を示すステムである。ステム「-xaban」を持つ医薬品としてINNリストには、Rivaroxaban, Apixaban, Fidexaban, Otamixaban, Razaxabanなどがある。

Rivaroxabanは、経口血液凝固剤であり、遊離の血液凝固因子X<sub>a</sub>およびプロトロンビナーゼに結合した血液凝固因子X<sub>a</sub>を阻害する。欧州で静脈血栓塞栓症の予防に承認済みである。

Apixaban, Fidexaban, Otamixaban, Razaxaban, なども、血液凝固因子X<sub>a</sub>阻害薬/抗トロンボキサン化合物として開発されているが、これらはいずれも未承認である。図5にステム「-xaban」を持つ医薬品の例を示す。

「-kef-」: エンケファリン作動薬

「-kef-」は、エンケファリン作動薬を示すステムである。エンケファリンは、オピオイド受容体の内因性リガンドであり、5つのアミノ酸からなる直鎖状ペプチドで

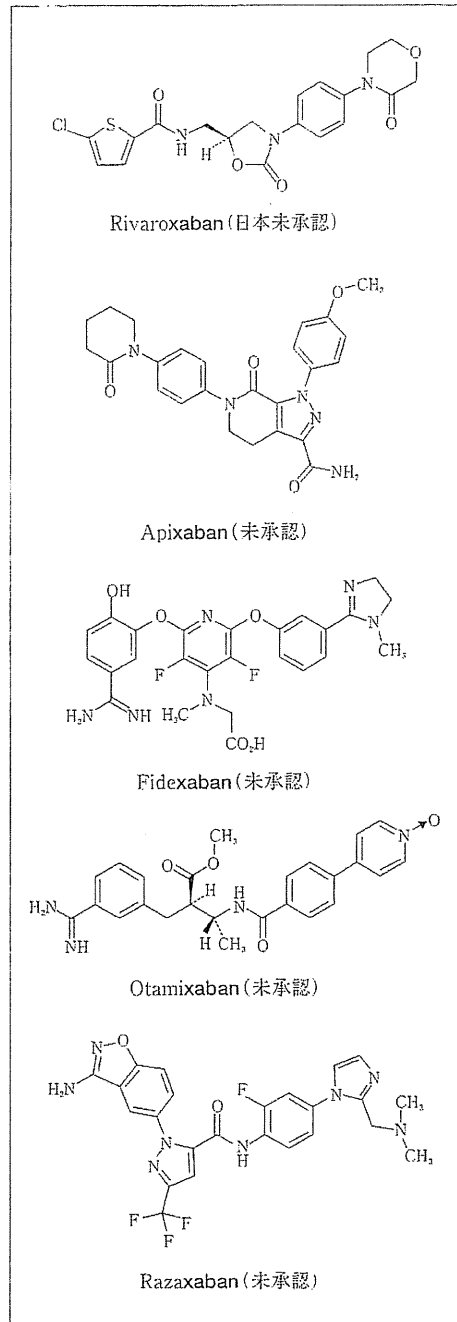


図5 血液凝固因子X<sub>a</sub>阻害薬/抗トロンボキサン化合物を示すステム「-xaban」を持つ医薬品

ある。C末端のアミノ酸がメチオニンであるメチオニンエンケファリン (YGGFM) と、ロイシンであるロイシンエンケファリン (YGGFL) の2種類が存在する。脳内に分布するほか、消化管、視床下部、副腎髄質にも存在する。

エンケファリン作動薬として、INNリストに、Casokefamide, Frakefamide, Metenkefalin, Metkefamide が収載されている。Metenkefalinは内因性リガンドであ

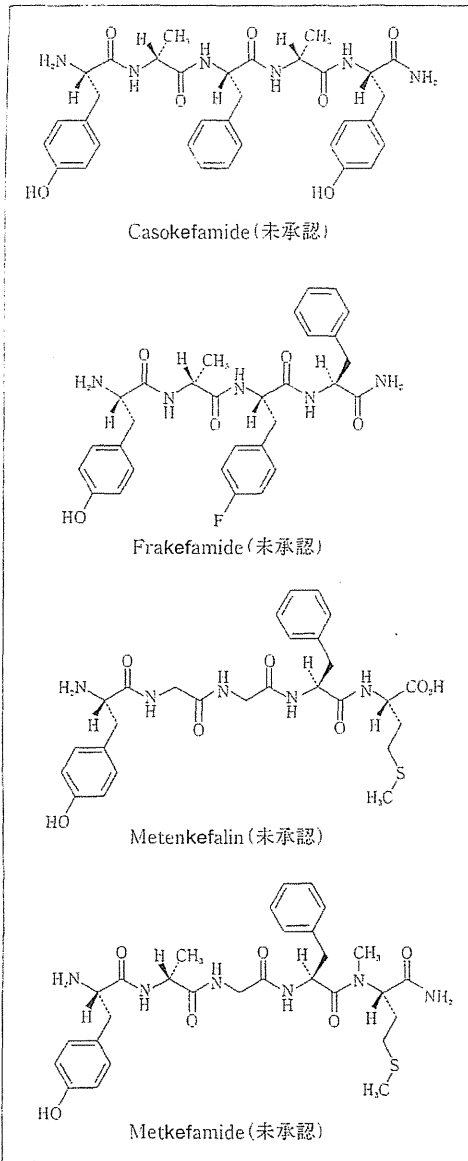


図6 エンケファリン作動薬を示すステム「-kef-」を持つ医薬品

るメチオニンエンケファリンであり、AIDS関連症候群の治療薬として開発されていた。いずれも未承認である。

図6にステム「-kef-」を持つ医薬品の例を示す。

### 「-mesine」: シグマ受容体作動薬

「-mesine」は、シグマ受容体作動薬を示すステムである。シグマ受容体は、以前はオピオイド受容体の1つに数えられていたが、オピオイド受容体拮抗薬であるナロキソンやナルトレキソンによって拮抗されないため、オピオイド受容体からは除外されている。シグマ受容体には少なくとも2つのサブタイプ( $\sigma_1$ ,  $\sigma_2$ )があり、神

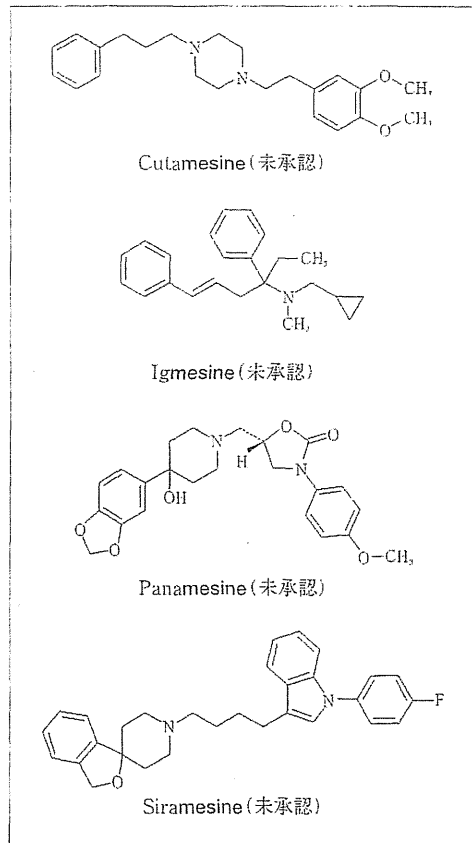


図7 シグマ受容体作動薬を示すステム「-mesine」を持つ医薬品

経の再生、分化やストレス関連疾患に関与することから、シグマ受容体作動薬は抗うつ薬や抗精神薬などストレス関連疾患治療薬として開発されている。ステム「-mesine」を持つ医薬品として、INNリストには、Cutamesine, Igmesine, Panamesine, Siramesineが収載されている。Igmesineは、強力かつ選択的なシグマ受容体作動薬であり、抗うつ薬として開発されていたが、中止された。その他の医薬品も承認には至っていない。

図7にステム「-mesine」を持つ医薬品の例を示す。

### 「-poride」: Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> 対向輸送阻害薬

「-poride」は、Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup>対向輸送阻害薬を示すステムである。NHE阻害薬(Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> exchange inhibitors)とも呼ばれる。

Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup>交換輸送体は、細胞膜に存在しNa<sup>+</sup>とH<sup>+</sup>の交換を行う輸送タンパク質である。通常はH<sup>+</sup>を細胞外へ排出するかわりにNa<sup>+</sup>を細胞内に運搬し、細胞内のpHや細

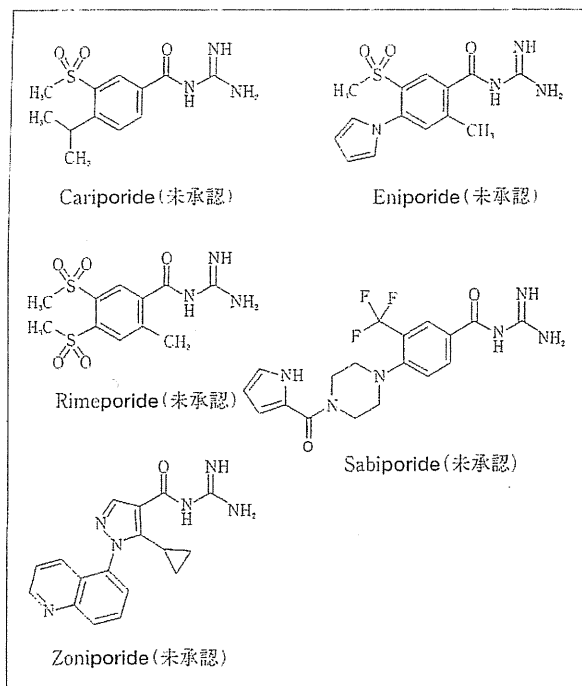


図8 Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup>対向輸送阻害薬を示すSTEM「-poride」を持つ医薬品

胞内Na<sup>+</sup>濃度を調節し、細胞内環境の恒常性維持に機能している。H<sup>+</sup>の増加が急激に起こる心臓の虚血再灌流時にはNa<sup>+</sup>/H<sup>+</sup>交換系が重要な役割を果たしている。

STEM「-poride」を持つNa<sup>+</sup>/H<sup>+</sup>対向輸送阻害薬として、INNリストには、Cariporide, Eniporide, Rimeporide, Sabiporide, Zoniporideが収載されている。Cariporideは、冠動脈バイパス手術(CABG)時の使用を適応として開発されていたが中止された。他のEniporide, Rimeporide, Sabiporide, Zoniporideも未承認である。図8にSTEM「-poride」を持つ医薬品の例を示す。

### [-tant]([-pitant]/[-dutant]/ [-netant]/[-nertant]): ニューロキニン受容体拮抗薬

「-tant」は、ニューロキニン受容体拮抗薬を示すSTEMである。ニューロペプチドの1つ、ニューロキニン(neurokinin, NK)は、脳内に分布するタキキニン(tachykinin)族に属するペプチドで、P物質(substance P, SP)、ニューロキニンA(NK-A)、ニューロキニンB(NK-B)があり、これらはペプチドのC末端に共通のアミノ酸配列(Phe-X-Gly-Leu-Met-NH<sub>2</sub>)を持つ。ニューロキニンは、痛みの伝達、催吐、炎症反応の促進などさまざまな生理作用を持つ。現在、哺乳類のニューロキニン受容体として、NK-1受容体、NK-2受容体、NK-3受容体の3種類が知られており、それぞれの受容体に対して、SP、NK-A、NK-Bが高い親和性を持っている。NK-1受容体は末梢組織と中枢神経系、NK-2受容体は末梢組織、NK-3受容体は中枢神経系に存在している。それぞれの受容体に対する拮抗薬を示すサブシステムとして、NK-1受容体拮抗薬を示す「-pitant」、NK-2受容体拮抗薬を示す「-dutant」、NK-3受容体拮抗薬を示す「-netant」がある。また、同じくニューロペプチドであるニューロテンシン(neurotensin, NT)受容体拮抗薬を示すサブシステムとして「-nertant」がある。

#### (1) 「-pitant」：ニューロキニン-1(NK-1)受容体拮抗薬

末梢組織と中枢神経系に存在するNK-1受容体と高い親和性を示すSPは、アミノ酸11個からなる鎖状のポリペプチドである。中枢では、脊髄後角深層のニューロンのスパイク発射数(興奮頻度)の増加(wind-up)による中

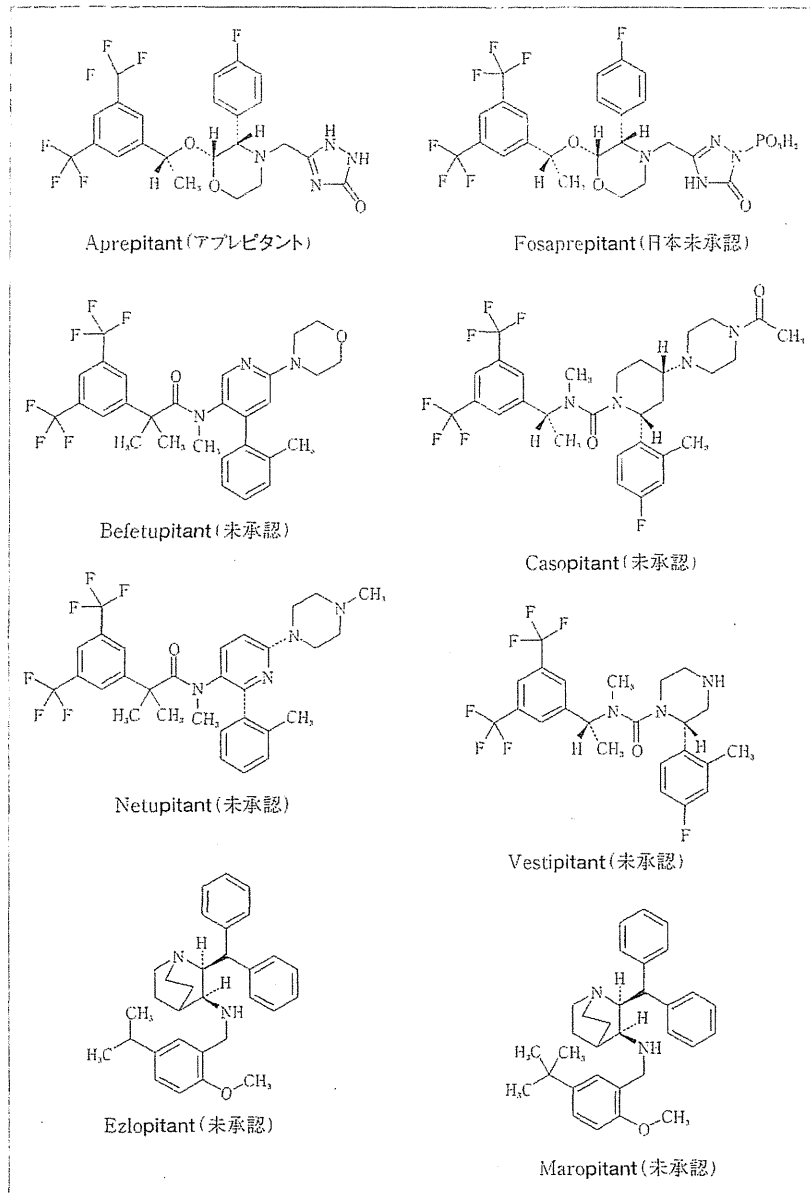


図9 ニューロキニン-1 (NK-1) 受容体拮抗薬を示すステム「-pitant」を持つ医薬品

枢の過敏化や、末梢での血管拡張が起きる。NK-1受容体拮抗薬は、鎮痛、制吐、抗炎症作用などを対象に開発された。このうち制吐作用において有効性が認められ、さらに抗うつ作用を有することも示されている。

NK-1受容体拮抗薬を示すステム「-pitant」を持つJAN品目として、Aprepitant(アプレピタント)がある。アプレピタントは、morpholine骨格を有し、抗悪性腫瘍薬(シスプラチン等)投与に伴う消化器症状(悪心、嘔吐)(遅発期を含む)を適応として承認されている。その他、ステム「-pitant」を持つ医薬品として、INNリスト

には、Fosaprepitant, Befetupitant, Casopitant, Netupitant, Vestipitant, Ezlopitant, Maropitantなどが掲載されている。このうちFosaprepitantは、アプレピタントをN-ホスホリル化したニューロキニンNK-1受容体拮抗薬である。悪心・嘔吐を適応に欧米で承認されているが、日本では未承認である。その他は、いずれも未承認である。図9にステム「-pitant」を持つ医薬品の例を示す。

ステムを知れば薬がわかる

第5回

(2) 「-dutant」：ニューロキニン-2(NK-2)受容体拮抗薬

末梢組織にあるNK-2受容体に対しては、NK-Aが高い親和性を示す。NK-Aは、アミノ酸10個からなる鎖状のポリペプチドであり、末梢血管拡張作用を示す。

NK-2受容体拮抗薬を示すステム「-dutant」を持つ医薬品として、INNリストには、Ibodutant, Nepadutant, Saredutantが収載されているがいずれも未承認である。

Ibodutantは過敏性腸症候群の治療薬として、また、二環状ペプチドのグリコシド誘導体であるNepadutantは喘息および過敏性腸症候群の治療薬として開発されている。Saredutantは、全般性不安障害および大うつ病を

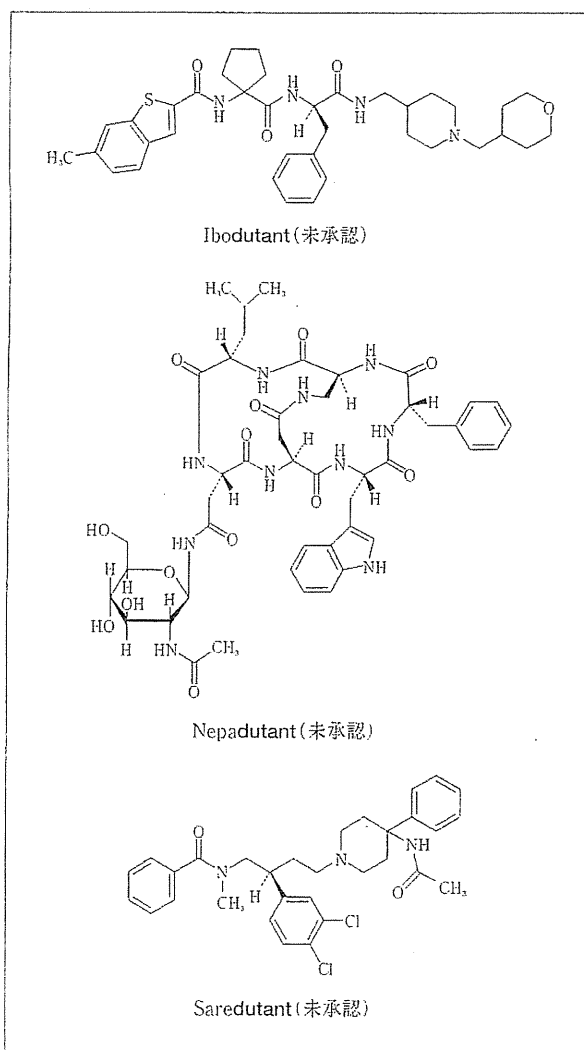


図10 ニューロキニン-2(NK-2)受容体拮抗薬を示すステム「-dutant」を持つ医薬品

適応として開発されていたが中止された。図10にステム「-dutant」を持つ医薬品の例を示す。

(3) 「-netant」：ニューロキニン-3(NK-3)受容体拮抗薬

中枢神経系に存在しているNK-3受容体に対しては、NK-Bが高い親和性を示す。NK-3受容体拮抗薬を示すステム「-netant」を持つ医薬品として、INNリストにはOsanetantとTalnetantが収載されている。Osanetantは、統合失調症、うつ病などを適応に開発されていたが中止された。Talnetantは、経口タイプのNK-3受容体拮抗薬として、慢性閉塞性肺疾患、過活動膀胱、統合失調症などを適応として開発されていたが中止された。図11にステム「-netant」を持つ医薬品の例を示す。

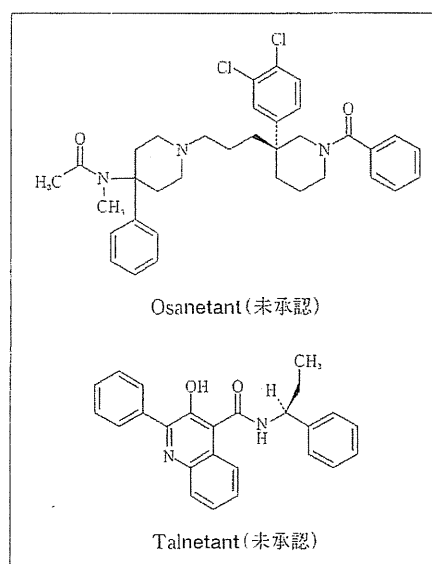


図11 ニューロキニン-3(NK-3)受容体拮抗薬を示すステム「-netant」を持つ医薬品

(4) 「-nertant」：ニューロテンシン(NT)受容体拮抗薬

ニューロテンシン(NT)は、13個のペプチドからなるニューロペプチドであり、中枢神経系、脊髄後角、空腸や回腸の内分泌細胞で産生される。中枢神経系、胃腸管系、末梢血管で神経伝達/調節作用を行う。NT受容体拮抗薬を示すステム「-nertant」を持つ医薬品としてはINNリストにMeclinertantが収載されている。Meclinertantは、強力かつ選択的な非ペプチド性NT受容体拮抗薬である。NT受容体は、Gタンパク共役受容体ファミリーに属し脳内ドパミン神経伝達を調節するが、



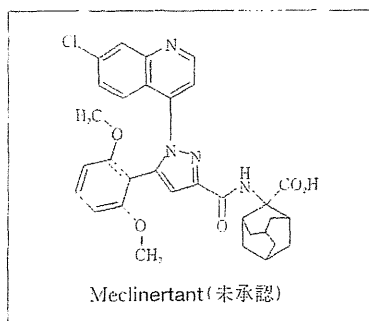


図12 ニューロテンシン(NT)受容体拮抗薬を示すステム「-nertant」を持つ医薬品

MeclinertantはNT受容体に拮抗し効果を示すことから、錐体外路系副作用が発現しないとされていたが開発は中止された。図12にステム「-nertant」を持つ医薬品の例を示す。

以上、今回は、ロイコトリエンB<sub>4</sub>受容体拮抗薬を示す「-lubant」、関節炎治療薬を示す「-arit」、ホスホリパーゼA<sub>2</sub>阻害薬を示す「-pladib」、5-リボキシゲナーゼ活性化タンパク質(FLAP)阻害薬を示す「-flapon」、血液凝固因子X<sub>a</sub>阻害薬/抗トロンボキサン化合物を示す「-xaban」、エンケファリン作動薬を示す「-kef-」、シグマ受容体作動薬を示す「-mesine」、Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup>対向輸送阻害薬を示す「-poride」、ニューロキニン受容体拮抗薬を示す「-pitant」/「-dutant」/「-netant」/「-nertant」を紹介した。

■参考文献

本稿作成に関してこれまでに紹介した文献を使用した。





## 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46回

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構

山本美智子

MICHIKO YAMAMOTO

Pharmaceuticals and Medical Devices Agency

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45回(本誌2010年4月号)では、ロイコトリエンB<sub>4</sub>受容体拮抗薬を示す「-lubant」、関節炎治療薬を示す「-arit」、ホスホリパーゼA<sub>2</sub>阻害薬を示す「-pladib」、5-リポキシゲナーゼ活性化タンパク質(FLAP)阻害薬を示す「-flapon」、血液凝固因子X<sub>2</sub>阻害薬/抗トロンボキサン化合物を示す「-xaban」、エンケファリン作動薬を示す「-kef-」、シグマ受容体作動薬を示す「-mesine」、Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup>対向輸送阻害薬を示す「-poride」、ニューロキニン受容体拮抗薬を示す「-pitant」/「-dutant」/「-netant」/「-nertant」を紹介した。

今回は、片頭痛薬、抗不整脈薬、制吐薬、鎮静睡眠薬、解熱・鎮痛薬、睡眠誘導薬などを示すステムを紹介する。

### 「-triptan」: セロトニン(5-HT<sub>1</sub>)受容体 作動薬/スマトリプタン誘導体

「-triptan」は、セロトニン(5-HT<sub>1</sub>)受容体作動薬/スマトリプタン誘導体を示すステムであり、ステム「-triptan」

は、最初に医薬品として承認されたSumatriptan(スマトリプタン)に由来する。

セロトニン受容体作動薬は、5-HT<sub>1</sub>受容体、特に5-HT<sub>1B</sub>、5-HT<sub>1D</sub>受容体に作用する。頭痛の主要因は大脳動脈の拡張であると考えられているが、大脳動脈に存在している同受容体に結合することで頭痛発作時に過度に拡張した頭蓋内外の血管を収縮させることにより片頭痛を改善する。また、三叉神経に作用して、神経末端からのCGRP(calcitonin gene-related peptide)など起炎症性ペプチドの放出を抑制することも、片頭痛の軽減に寄与していると考えられる。

JANリストには、Sumatriptan(スマトリプタン)およびスマトリプタンのコハク酸塩、Zolmitriptan(ゾルミトリプタン)、Rizatriptan(リザトリプタン)の安息香酸塩、Eletriptan(エレクトリプタン)が掲載されている。

スマトリプタンは、大脳動脈に存在する5-HT<sub>1B</sub>および5-HT<sub>1D</sub>受容体に作用するほか、三叉神経に作用し、各種起炎症性ペプチド(サブスタンスP、CGRP等)の放出を妨げ、血管拡張、硬膜の炎症、中枢性疼痛の伝達を抑制すると思われる。リザトリプタンも同様の機序で、片頭痛の治療に用いられる。

ゾルミトリプタンは、スマトリプタンと異なり、血液



## 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47回

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構

山本美智子

MICHIKO YAMAMOTO

Pharmaceuticals and Medical Devices Agency

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46回(本誌2010年5月号)では、セロトニン(5-HT<sub>1</sub>)受容体作動薬/スマトリプタン誘導体を示すステム「-triptan」、抗不整脈薬を示すステム「-arone」、カンナビノール誘導体を示すステム「-nab-」、ジアゼパム誘導体を示すサブステム「-azolam」、アロザフォン誘導体を示すステム「-zafone」を紹介した。

今回は、解熱・鎮痛薬、抗潰瘍薬、抗悪性腫瘍薬、駆虫薬、抗マラリア薬、抗うつ薬、抗パーキンソン病薬、アルツハイマー病薬、抗アレルギー薬、血管拡張作用薬などを示すステムを紹介する。

## 「(-)sal(-)」: サリチル酸誘導体

「(-)sal(-)」は、サリチル酸誘導体を示すステムである。サリチル酸類は、鎮痛抗炎症薬として用いられている。

ステム「sal-」を持つJAN品目として、Choline Salicylate(サリチル酸コリン)があるが未承認である。サリチル酸コリンは米国でリウマチ熱や関節リウマチの

治療に解熱・鎮痛薬として経口で用いられてきたが、現在は承認されていない。英国では、グリセリンとの合剤の点耳薬が、急性および慢性の中耳炎および外耳炎に承認されている。

その他INNにはImidazole Salicylate, Salfluverine, Salsacedin, Salprotoside, Salsalateなどが収載されているが、いずれも未承認である。Imidazole Salicylateはイタリヤ等で関節炎、変形性関節症、リウマチ疾患に承認されている。ステム「sal-」を持つ医薬品を図1に示す。

ステム「-sal」を持つJAN品目としてDiflunisal(ジフルニサル)がある。ジフルニサルは、関節リウマチ、変形性関節症、腰痛症、肩関節周囲炎、急性上気道炎を適応として承認されたが、販売中止になっている。その他、INNリストには、Fendosal, Guacetisal, Guaimisal, Paracetasal, Tenosalが収載されているが、いずれも未承認である。ステム「-sal」を持つ医薬品を図2に示す。

ステム「-sal-」を持つ日局収載品目にAcetylsalicylic Acid(アセチルサリチル酸、日本名:アスピリン, Aspirin)がある。アスピリンは、代表的な非ステロイド抗炎症薬(NSAID)であり、シクロオキシゲナーゼを阻害しプロスタグランジンの産生を抑制する。シクロオキ



## 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48回

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構

山本美智子

MICHIKO YAMAMOTO

Pharmaceuticals and Medical Devices Agency

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47回(本誌2010年6月号)では、サリチル酸誘導体を示すステム「(-)sal(-)」、フェニルアゾサリチル酸誘導体(抗菌薬)を示すステム「salazo-」、サリチル酸誘導体(潰瘍性大腸炎治療薬)を示すステム「-salazine/-salazide」、臭化サリチルアミド誘導体(消毒薬)を示すステム「-salan」、アクリジン誘導体を示すステム「-crine」、ジフェニルメチルピペラジン誘導体を示すステム「-izine(-yzine)」, 抗ヒスタミン/中枢性(または末梢性)血管拡張作用のあるジフェニルメチルピペラジン誘導体を示すステム「-rizine」を紹介した。

今回は、アダマンタン構造を持つパーキンソン病やA型インフルエンザウイルス感染症の治療薬、ベンゾボルフィリン構造を持つ光線力学的療法薬、キノリン構造を持つ抗マラリア薬、代替血液や診断用に用いられるパーフルオロ化合物、神経保護作用を有する5-HT<sub>1A</sub>受容体作動薬/拮抗薬、合成ヘパリンなどを示すステムを紹介する。

## [-mantadine/-mantine/ -mantone] : アダマンタン誘導体

[-mantadine/-mantine/-mantone] はアダマンタン誘導体を示すステムである。パーキンソン病やA型インフルエンザウイルス感染症の治療薬として用いられる。日局には、Amantadine(アマンタジン)の塩酸塩が収載されている。また、JAN品目としてMemantine(メマンチン)の塩酸塩がある。その他、INNリストにはRimantadine, Somantadine, Carmantadine, Dopamantine, Idramantoneなどが収載されている。

アマンタジンはパーキンソン病治療薬として承認されている。その作用機序はまだ十分に解明されていないが、動物試験(ラット)においてドパミンの放出促進作用・再取り込み抑制作用・合成促進作用が認められている。その他、抗コリン作用、NMDA(N-メチル-D-アスパラギン酸)型グルタミン酸受容体の阻害作用をもつ。最近の研究で治療域濃度において、主にNMDA型グルタミン酸受容体に作用することが支持されている。NMDA型グルタミン酸受容体は、記憶や学習また脳虚血などに深