

1 総論

Summary

- バイオ医薬品とは、一般に、遺伝子組換え技術や細胞培養技術を用いて製造されるタンパク質医薬品をさす。
- 代表的なバイオ医薬品には、ホルモン、サイトカイン、酵素、モノクローナル抗体、Fc融合タンパク質がある。
- ヒト血液から精製される血漿分画製剤のような生体成分に由来する医薬品や、ワクチン、ペプチド、核酸医薬品などの生体成分に類似した特性をもつ医薬品も、バイオ医薬品とよばれることがある。
- 医薬品の有効成分には国際一般名（INN）が付けられており、日本で承認される医薬品の有効成分には、INNとの整合性を考慮して決められた日本医薬品一般的名称（JAN）が付けられている。
- 遺伝子組換え技術を用いて製造される医薬品の JAN には、（遺伝子組換え）が付される。

Keywords ▶ 遺伝子組換え、細胞培養、遺伝子組換えタンパク質、国際一般名（INN）、日本医薬品一般的名称（JAN）

1 バイオ医薬品とは

バイオテクノロジー応用医薬品（以下、バイオ医薬品）とは、遺伝子組換え（genetical recombination）技術や細胞培養（cell culture）技術などのバイオテクノロジーを応用して製造される医薬品であり、組換えタンパク質（recombinant protein）医薬品および細胞培養医薬品をさす。バイオテクノロジーの応用により、生理活性タンパク質を人工的に製造することが可能となり、今日では、糖尿病、がん、自己免疫疾患などのさまざまな疾病治療に、バイオ医薬品が不可欠な存在となっている。生体由来分子に関連の深い医薬品であるワクチンや核酸医薬品についても、バイオ医薬品と共通する特徴があることから、本章で取り扱う。

1.1 バイオ医薬品の歴史

生体内に存在する生理活性物質を疾病治療に用いる試みは古くからなされ、遺伝子組換え技術や細胞培養技術が実用化される前は、ヒトや動物の組織あるいは体液から精製されたタンパク質が医薬品として用いられていた。ウシやブタの膵臓由来インスリン、ヒト脳下垂体由来成長ホルモンなどがその例である。これらは、それまで治療が困難であった糖尿病や小人症に有用である一方で、残存する不純物や感染性物質混入に起因する有害反応が問題となる場合もあった。また、

一口メモ
組換えタンパク質医薬品、細胞培養医薬品

バイオ医薬品の多くは、遺伝子組換えにより製造される組換えタンパク質医薬品である。品目は多くないが、インターフェロン類などには、遺伝子組換えによらず、細胞が生産するタンパク質を医薬品にしたものがあり、これらは細胞培養医薬品とよばれる。

生体内に微量しか存在しない生理活性タンパク質を精製して医薬品とすることは困難であり、タンパク質を医薬品として利用するための技術革新が待たれていた。タンパク質の構造解析技術、遺伝子組換え技術、細胞培養による組換えタンパク質発現技術、タンパク質精製技術などの開発が進み、1980年代以降、さまざまなバイオ医薬品が上市された。今日では、表1に示すようなバイオ医薬品が臨床応用されている。

現在、用いられているバイオ医薬品は、その構造や機能に基づいて、ホルモン類、サイトカイン・増殖因子類、酵素類、抗体医薬品などに分類することができる。バイオテクノロジーが創薬に応用され始めた初期に開発されたホルモン類、サイトカイン類、酵素類の多くは、遺伝子組換え技術を用いてヒト生体内タンパク質と同じアミノ酸配列をもつ組換えタンパク質を製造し、医薬品としたものであり、第一世代のバイオ医薬品とよばれる。その後、アミノ酸配列の改変や化学修飾などを施し、有効性・安全性、利便性の向上を図った第二世代のバイオ医薬品の開発が進んだ。2000年以降は、抗体医薬品や融合タンパク質などの承認品目が増加しており、近年のバイオ医薬品開発の中心的存在となっている。

2 バイオ医薬品の一般的名称

2.1 国際一般名

医薬品の国際一般名（international nonproprietary name：INN）は、構造や薬理作用に基づくシステムを用いて定められている。バイオ医薬品のシステムには、構造、由来、薬理作用や効能・効果、標的とする生体分子に関する情報などが含まれている。たとえば、*-poetin* というシステムからは、エリスロポエチンに類似したアミノ酸配列と赤血球分化増殖作用をもつ医薬品であることがわかる¹⁾。表2には、バイオ医薬品のINNに含まれる主なシステムを示している。

糖タンパク質では、*epoetin alfa*, *epoetin beta* のような、二語式の命名法により、製造に用いる細胞による糖鎖の違いを区別することとなっている。ただし、抗体医薬品（*-mab*）や受容体類（*-cept*）などのように、糖タンパク質であっても、糖鎖が有効性や安全性に大きく影響しないと考えられた場合は、二語式の命名がなされていないので、注意が必要である。また、インターフェロン類の *alfa*, *beta*, *gamma* は学術名に由来するもので、糖鎖の違いを示すものではない。抗体医薬品の一般的名称には、*-mab* というシステムのほかに、標的および由来する動物種を示すサブシステムがそれぞれ含まれる。

2.2 日本医薬品一般的名称

日本医薬品一般的名称（Japanese Accepted Names for Pharmaceuticals：JAN）は、INNとの整合性を考慮して決定されており、多くの場合、JANは



-mab, *-cept* は、いずれも国際一般名に含まれるシステムである。*-mab* は抗体に付けられるシステムであり、JANではマブと字訳されているので、「〇〇マブ」という一般名の医薬品は、抗体医薬品であることがわかる。*-cept* は受容体に付けられるシステムであり、「〇〇セプト」という一般名の医薬品は、受容体ドメインが含まれるタンパク質である。

表1 日本で承認されたバイオ医薬品（斜字体のアルファベットは、国際一般名のステムを示す）

ホルモン類	サイトカイン・増殖因子類	酵素類 -ase
インスリン類 <i>insulin</i> インスリン ヒト インスリン リスプロ インスリン アスパルト インスリン グルリジン インスリン グラルギン インスリン デテミル インスリン デグルデク	インターフェロン類 <i>interferon</i> インターフェロン アルファ (NAMALWA) インターフェロン アルファ (BALL-1) インターフェロン アルファ-2b インターフェロン ベータ インターフェロン ベータ-1a インターフェロン ベータ-1b インターフェロン ガンマ-1a ベグインターフェロン アルファ-2a ベグインターフェロン アルファ-2b エリスロポエチン類 <i>-poetin</i> エポエチン アルファ エポエチン ベータ ダルベポエチン アルファ エポエチン ベータ ペゴル	リソソーム酵素類 イミグルセラゼ ペラグルセラゼ アルファ アガルシダーゼ アルファ アガルシダーゼ ベータ ラロニダーゼ イデュルスルファラーゼ エロスルファラーゼ アルファ ガルスルファラーゼ アルグルコシダーゼ アルファ セベリパーゼ アルファ アルカリホスファターゼ アスホターゼ アルファ (*)
成長ホルモン類 (-) <i>som-</i> ソマトロピン ペグビソマント		DNA 分解酵素 ドルナーゼ アルファ
卵胞刺激ホルモン類 <i>follicotropin</i> ホリトロピン アルファ フォリトロピン ベータ	コロニー刺激因子類 <i>-stim</i> ロミブロスチム (*)	尿酸オキシダーゼ ラスブリカーゼ
レプチン <i>-leptin</i> メトレレプチン	顆粒球コロニー刺激因子類 <i>-glastim</i> レノグラスチム フィルグラスチム ベグフィルグラスチム ナルトグラスチム	t-PA <i>-teplase</i> アルテプラゼ モンテプラゼ
グルカゴン グルカゴン		血液凝固因子類 <i>-cog</i> 第 VII 因子 <i>-eptacog</i> エプタコグ アルファ (活性型) 第 VIII 因子 <i>-octocog</i> オクトコグ アルファ ルリオクトコグ アルファ ツロクトコグ アルファ エフラロクトコグ アルファ (*) 第 IX 因子 <i>-nonacog</i> ノナコグ アルファ ノナコグ ガンマ エフトレノナコグ アルファ (*) 第 XIII 因子 <i>-tridecacog</i> カトリデカコグ
ペプチド <i>-tide</i> 副甲状腺ホルモン テリバラチド 心房性ナトリウム利尿ペプチド カルペリチド グルカゴン様ペプチド-1 リラグルチド デュラグルチド (*)	インターロイキン <i>-kin</i> IL-2 セルモロイキン テセロイキン 増殖因子類 <i>-ermin</i> IGF-1 メカセルミン bFGF トラフェルミン	コラゲナーゼ コラゲナーゼ (クロストリジウム ヒ ストリチウム)

HER2 (human epidermal growth factor receptor 2; ヒト上皮増殖因子受容体 2 型), EGFR (epidermal growth factor receptor; 上皮増殖因子受容体), TNF α (tumor necrosis factor α ; 腫瘍壊死因子 α), IL-6R (interleukin-6 receptor; インターロイキン-6 受容体), IgE (immunoglobulin E; 免疫グロブリン E), CCR4 (CC chemokine receptor 4; CC ケモカイン受容体 4), PD-1 (programmed death 1), CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte associated antigen-4; 細胞傷害性 T リンパ球抗原-4), IL (interleukin; インターロイ

抗体医薬品 - <i>mab</i>	その他
抗腫瘍抗体 -<i>t</i> (<i>u</i>) - トラスツズマブ <HER2> ペルツズマブ <HER2> リツキシマブ <CD20> オファツムマブ <CD20> セツキシマブ <EGFR> パニツムマブ <EGFR> アレムツズマブ <CD52> ゲムツズマブ オゾガマイシン <CD33> イブリットモマブ チウキセタン <CD20> トラスツズマブ エムタンシン <HER2> プレンツキシマブ ベドチン <CD30>	アルブミン 人血清アルブミン トロンボモジュリン トロンボモデュリン アルファ アンチトロンビン アンチトロンビン ガンマ 組換えワクチン 組換え沈降 B 型肝炎ワクチン (酵母由来) 組換え沈降 2 価ヒトパピローマウイルス様粒子ワクチン (イラクサギンウワバ細胞由来) 組換え沈降 4 価ヒトパピローマウイルス様粒子ワクチン (酵母由来)
免疫調節抗体 -<i>i</i> (<i>i</i>) - インフリキシマブ <TNF α > アダリムマブ <TNF α > ゴリムマブ <TNF α > セルトリズマブ ペゴル <TNF α > トシリズマブ <IL-6R> オマリズマブ <IgE> エクリズマブ <C5> バシリキシマブ <CD25> ナタリズマブ < α 4 integrin> モガムリズマブ <CCR4> ニボルマブ <PD-1> イビリムマブ <CTLA-4> メボリズマブ <IL-5>	受容体類 -<i>cept</i> エタネルセプト (*) アバタセプト (*) アフリベルセプト (*) (*) Fc 融合タンパク質
抗インターロイキン抗体 -<i>k</i> (<i>i</i>) - ウステキヌマブ <IL-12/23-p40> カナキヌマブ <IL-1 β > セクキヌマブ <IL-17A>	
抗心血管系調節抗体 -<i>c</i> (<i>i</i>) - ベバシズマブ <VEGF> ラムシルマブ <VEGFR-2> エボロクマブ <PCSK9>	
抗骨関連分子抗体 -<i>s</i> (<i>o</i>) - デノスマブ <RANKL> 抗ウイルス抗体 -<i>v</i> (<i>i</i>) - バリビズマブ <RS virus> その他 ラニビズマブ <VEGF>	※組換えタンパク質医薬品の一般名に含まれる (遺伝子組換え) は省略して表記した。 ※抗体医薬品の名称の横に付した<>内は、標的抗原を示す。

キン), VEGF (vascular endothelial growth factor; 血管内皮増殖因子), VEGFR-2 (VEGF receptor-2; 血管内皮増殖因子受容体 2), PCSK9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9; 前駆体タンパク質転換酵素サブチリシン/ケキシン 9), RANKL (receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand; RANK リガンド)。

表2 バイオ医薬品の一般的名称：代表的なステム

分類		ステム	INN の例	JAN の例
ホルモン類	インスリン類	<i>insulin</i>	<i>insulin human</i>	インスリン ヒト（遺伝子組換え）
	成長ホルモン類	<i>som-</i>	<i>somatropin</i>	ソマトロピン（遺伝子組換え）
	卵胞刺激ホルモン類	<i>follitropin</i>	<i>follitropin alfa</i>	ホリトロピン アルファ（遺伝子組換え）
	グルカゴン	（なし）	<i>glucagon</i>	グルカゴン（遺伝子組換え）
増殖因子類	増殖因子類	<i>-ermin</i>	<i>trafermin</i>	トラフェルミン（遺伝子組換え）
	エリスロポエチン類	<i>-poetin</i>	<i>epoetin alfa</i>	エポエチン アルファ（遺伝子組換え）
	顆粒球コロニー刺激因子類	<i>-grastim</i>	<i>filgrastim</i>	フィルグラスチム（遺伝子組換え）
サイトカイン類	インターロイキン	<i>-kin</i>	<i>celmoleukin</i>	セルモロイキン（遺伝子組換え）
	インターフェロン類	<i>interferon</i>	<i>interferon beta</i>	インターフェロン ベータ
酵素類	酵素類	<i>-ase</i>	<i>imiglucerase</i>	イミグルセラゼ（遺伝子組換え）
	血液凝固因子類	<i>-cog</i>	<i>octocog alfa</i>	オクトコグ アルファ（遺伝子組換え）
抗体医薬品	モノクローナル抗体	<i>-mab</i>	<i>trastuzumab</i>	トラスツズマブ（遺伝子組換え）
受容体	受容体類	<i>-cept</i>	<i>etanercept</i>	エタネルセプト（遺伝子組換え）
その他	ペプチド	<i>-tide</i>	<i>liraglutide</i>	リラグルチド（遺伝子組換え）

INN (international nonproprietary name；国際一般名)，JAN (Japanese Accepted Names for Pharmaceuticals；日本医薬品一般的名称)。

INN を字訳したものとなっている。JAN では、遺伝子組換えにより製造される医薬品には、（遺伝子組換え）を付けるルールとなっているため、たとえば *epoetin alfa* の JAN は、エポエチン アルファ（遺伝子組換え）である（表2）。一般名に（遺伝子組換え）を付けるのは、日本独自のルールであり、化学合成により製造される医薬品とは区別されているが、本書では、紙面の都合により、各医薬品の JAN に含まれる（遺伝子組換え）は省略して表記する。

3 代表的なバイオ医薬品

3.1 ホルモン類

これまでに、インスリン類、成長ホルモン類、卵胞刺激ホルモン類などが承認されている。生体内に存在するホルモンと同じアミノ酸配列をもつ医薬品のほか、一部の構造を改変した医薬品がある。生体内のタンパク質は、適時適所で適量が発現され機能しているが、タンパク質を医薬品として投与する場合は、これらの時空間的な制御が難しくなる。バイオテクノロジーの応用により生体内タンパク質を模倣した遺伝子組換えタンパク質を製造することに成功し、第一世代のバイオ医薬品が実用化された次の課題の一つは、体内動態の工夫であった。

これまでに、インスリン類では、アミノ酸置換により多量体形成を抑制し、皮下投与後にすみやかに血中に移行する超速効型インスリンアナログであるインス



多量体

単量体が会合したもの。たとえば、インスリンは、単量体6つから成る多量体（六量体）を形成することが知られている（⇒本章3 (p. 20)の文句）参照）。

超速効型インスリンアナログ

皮下投与後の吸収速度が最も速いインスリン類縁体をさす。インスリン アスバルト、インスリン グルリジン、インスリン リスプロがこれに属する（⇒本章3 (p. 23) 参照）。

リン リスプロ、インスリン アスパルト、インスリン グルリジンのほか、安定的な多量体を形成し皮下からの吸収を持続化したインスリン グラルギン、アルブミン結合性のアシル鎖を付加して持効型としたインスリン デテムルなど、第二世代の製品が多数承認されている。(⇒本章「3 ホルモン」〈p. 19〉参照)



アシル鎖 (アシル基)

アシル基は、 $R-CO-$ の構造をもつ。バイオ医薬品の中には、組換えタンパク質にアシル基を結合させたものがあり、インスリン デテムルが一例である。

3.2 サイトカイン・増殖因子類

代表的な医薬品として、インターフェロン類、エリスロポエチン類、顆粒球コロニー刺激因子類などがある。ホルモン類と同様、サイトカイン・増殖因子類の血中半減期は短いものが多く、有効血中濃度を維持するには頻回の投与が必要となる場合が少なくない。分子量の増大やプロテアーゼからの保護、免疫原性の低減などにより血中半減期を延長した第二世代の製品として、ポリエチレングリコール (polyethylene glycol: PEG) 修飾体 (PEG 化改変体) が開発されており、ペグインターフェロン アルファ-2a、ペグインターフェロン アルファ-2b、ペグフィルグラスチム、エポエチン ベータ ペゴルなどが承認されている。ダルベポエチン アルファは、ヒトエリスロポエチンのアミノ酸配列の改変により N-結合型糖鎖を 2 か所増やし、血中半減期を延長して投与頻度の低減を図った医薬品である。(⇒本章「4 サイトカイン・増殖因子」〈p. 36〉参照)

3.3 血液凝固線溶因子類など

遺伝子組換え技術を用いて製造された血液凝固因子類として、第 VII 因子、第 VIII 因子、第 IX 因子、第 XIII 因子、およびこれらの類縁体が承認されている。線溶系酵素類では組織プラスミノゲンアクチベーター (tissue-plasminogen activator: t-PA)、その他の血清タンパク質ではアルブミンが承認されている。ヒト血液から精製した血液凝固因子類、アルブミン、グロブリンなど、遺伝子組換え技術が実用化される前から利用されていた医薬品は現在も用いられており、血漿分画製剤とよばれる。血液凝固因子類は、ヒト血液由来血漿分画製剤で懸念されていた感染性因子混入による有害反応発生リスクを低減することに貢献している。(⇒本章「5 血液製剤」〈p. 51〉参照)

3.4 その他の酵素類

血液凝固線溶系以外に医薬品として用いられている酵素類には、リソソーム酵素類、アルカリホスファターゼ、DNA (deoxyribonucleic acid; デオキシリボ核酸) 分解酵素、尿酸オキシダーゼなどがある。リソソーム病に用いられるリソソーム酵素類は、他のバイオ医薬品と異なり、細胞内でその機能を発揮する点が特徴である。静脈内投与されたリソソーム酵素は、マンノース-6-リン酸を認識する受容体に結合してエンドサイトーシスにより標的細胞内に取り込まれ、リソソーム内に蓄積した基質を分解することで奏功する。(⇒本章「6 酵素」〈p. 65〉参照)

エンドサイトーシス

細胞膜が陥没し小胞を形成して細胞内に移行する過程で、細胞表面の物質を細胞内に取り込むこと。受容体とそのリガンドなどがエンドサイトーシスにより細胞内に移行する。