

薬の名前

続：ステムを知られば薬がわかる

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

第10回

国立医薬品食品衛生研究所¹⁾, 横浜市立大学大学院 生命医科学研究科²⁾, 北里大学 薬学部³⁾, 名古屋市立大学 創薬基盤科学研究所⁴⁾

内田恵理子¹⁾, 川崎ナナ²⁾, 田辺光男³⁾, 宮田直樹⁴⁾

ERIKO UCHIDA¹⁾, NANA KAWASAKI²⁾, MITSUO TANABE³⁾, NAOKI MIYATA⁴⁾

National Institute of Health Sciences¹⁾,

Graduate School of Medical Life Science, Yokohama City University²⁾,

School of Pharmacy, Kitasato University³⁾,

Institute of Drug Discovery Science, Nagoya City University⁴⁾

はじめに

本連載の第9回では、血液関連疾患治療薬（血液がん治療薬を除く）のステムとして、活性化血液凝固第Xa因子阻害薬／抗血栓薬を定義するステム「-xaban」、血小板凝集阻害薬を定義するステム「-grel(-)」、プロスタグランジン類を定義するステム「-prost(-)」、非プロスタノイド系プロスタグランジン受容体作動薬を定義するステム「-nepag」、トロンボポエチン受容体作動薬を定義するステム「-trombopag」、ケモカインCXCR4受容体拮抗薬を定義するステム「-ixafor」について紹介するとともに、血液がん治療薬を除く血液関連疾患治療薬に使われるステムとその定義およびそのステムを用いた主な承認医薬品について、化学薬品だけでなく生物薬品も含めて整理した⁴⁾。今回は、核酸医薬品に用いられるステムとその定義およびそのステムを用いた医薬品について、以前の連載⁵⁾で紹介済みのステムを含めて紹介する。なお、2013年の書籍版「医薬品の名前 ステムを知らればクスリがわかる」¹⁾上梓時には、核酸医薬品を定義するステムを用いた医薬品は日本では承認販売されておらず、書籍には核酸医薬品のステムは掲載されていない。

核酸医薬品とは

核酸医薬品のステムを紹介する前に、核酸医薬品について簡単に紹介する。核酸医薬品とは、一般的に「核酸が十～数十塩基連結したオリゴ核酸で構成され、タンパク質発現を介さずに直接生体に作用するもので、化学合成により製造される医薬品」を指す⁶⁾。天然型の核酸はヌクレアーゼにより分解されやすいことから、核酸医薬品ではヌクレアーゼ耐性を高めるためにさまざまな修飾型核酸が用いられている。同じ核酸から構成される医薬品であっても、天然型核酸のポリマーから構成され遺伝子発現を介して作用する遺伝子治療薬や、数個の核酸分子から構成される医薬品は核酸医薬品には含まれない。

核酸医薬品には、細胞内のRNAを標的とするアンチセンスオリゴ核酸や低分子干渉RNA (siRNA)、非コードRNAであるマイクロRNA (miRNA)、細胞内の転写因子を標的とするデコイ核酸、細胞外のタンパク質を標的とするアプタマー、膜タンパク質であるToll様受容体9を標的とするCpGオリゴ核酸など、その標的や構造、作用機序の違うさまざまな種類があるが、これらのうち、アンチセンスオリゴ核酸、siRNA、アプタマーに対してステムが定義されている。また、CpGオリゴ核酸を定義するステムはないが、Toll様受容体作動薬に対するステ

ムが用いられている。以下にこれらのステムについて紹介する。

ステム38 「-rsen」: アンチセンスオリゴ核酸

ステム「-rsen」は、アンチセンスオリゴ核酸 (Antisense oligonucleotide) 医薬品を定義するステムである⁷⁾。アンチセンスオリゴ核酸とは、標的となるRNAの塩基配列に相補的なアンチセンス配列を持つ一本鎖のDNAまたはRNAである。アンチセンスオリゴ核酸の標的となるRNAは、mRNA、mRNA前駆体、miRNAと製品により異なり、その作用機序もRNA分解、スプライシング制御、miRNA阻害など多様である。

なお、抗ウイルス作用を持つアンチセンスオリゴ核酸には、抗ウイルス薬を定義するステム「-vir (-)」を伴う「-virsen」というステムが用いられている (次項のステム39参照)。

ステム「-rsen」を持つ化合物は、INNリストに37品目が収載されている。そのうち、JANにはDrisapersen (ドリサペルセン) のナトリウム塩と Nusinersen (ヌシネルセン) のナトリウム塩の2品目が収載されており、現在、日本ではヌシネルセンのナトリウム塩のみが承認販売されている。加えて、欧米では Inotersen のナトリウム塩が承認されており、米国ではさらに Eteplirsen と Mipomersen のナトリウム塩も承認されている (図1)⁸⁾。

ヌシネルセンのナトリウム塩は、日本では2017年に脊髄性筋萎縮症 (Spinal muscular atrophy, SMA) の適応で承認されたアンチセンスオリゴ核酸医薬品で、髄腔内投与で用いられる。Survival motor neuron (SMN) 2のmRNA前駆体を標的とするスプライシング制御型のアンチセンスオリゴ核酸で、核酸の糖部2'位が2'-O-メトキシエチル基で修飾 (2'-MOE化) され、リン酸部のO (酸素原子) がS (硫黄原子) に置換 (S化) された修飾核酸から構成されている。SMAは、SMNタンパク質の欠乏により、下位運動ニューロンが変性し、四肢や体幹の筋萎縮をもたらす、常染色体劣性遺伝の神経筋疾患である。5番染色体長腕内のSMN1遺伝子の欠失または変異が原因であり、SMA患者の約半数は乳児期に発症する。SMN1遺伝子の相同遺伝子であるSMN2は、SMN1とはスプライシング様式が異なるため、エクソンの一部 (エクソン7) が欠損した不完全なSMNタンパク質を発現する。ヌシネルセンは、SMN2遺伝子のmRNA前駆体 (イントロン7)

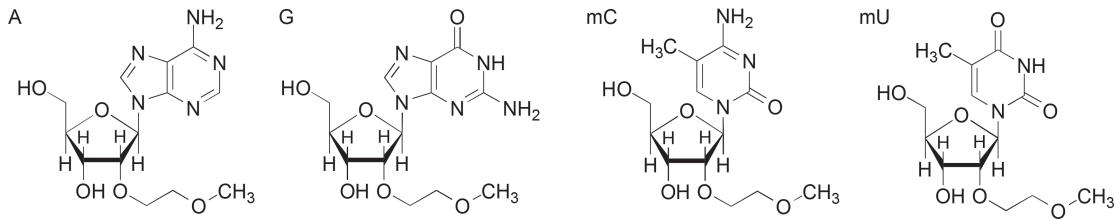
に結合し、スプライシングの際にエクソン7がスキップされるのを抑制することで、SMN2遺伝子からの完全長SMNタンパク質の産生量を増加させる。このような機構はエクソンインクルージョンと呼ばれる⁶⁾。ヌシネルセンにはSMA患者の運動機能の改善効果や呼吸障害などによる死亡リスクの軽減効果が示されている。なお、ヌシネルセンの投与では、事前に遺伝子検査を実施し、SMN1遺伝子の欠失または変異があり、SMN2遺伝子のコピー数が1つ以上あることを確認する必要がある。

Eteplirsenは、筋ジストロフィーのなかで患者数が最も多いデュシェンヌ型筋ジストロフィー (Duchenne muscular dystrophy, DMD) の治療薬として、米国で2016年に承認された。ジストロフィン遺伝子のmRNA前駆体を標的とするスプライシング制御型のアンチセンスオリゴ核酸で、エクソンスキップという機構により作用する⁶⁾。Eteplirsenは、核酸の糖部をモルフォリノ環に置換した核酸類縁体 (モルフォリノ核酸) から構成されている。モルフォリノ核酸で構成されるアンチセンスオリゴ核酸はヌクレアーゼで分解されず、毒性が低いという特徴がある。DMDはX染色体にあるジストロフィン遺伝子の変異を原因とする遺伝性筋疾患で、筋細胞の骨格タンパク質であるジストロフィンタンパク質が生成されないため、筋線維が脱落し、筋力の低下が進行する。DMDではさまざまな部位に遺伝子変異が認められるが、79個のエクソンからなるジストロフィン遺伝子がエクソン単位で欠失する変異が多い。このうち、エクソン50欠失型ではmRNAの読み枠がずれるため、エクソン51以降が読み取られずジストロフィンタンパク質は生成されない。Eteplirsenは、ジストロフィン遺伝子からmRNAが作られる過程で、mRNA前駆体のエクソン51に結合し、エクソン51のスプライシングをスキップさせる。これによりmRNAの読み枠が修正され、エクソン50、51を欠損しているが機能は保持された短縮型ジストロフィンタンパク質が産生される。エクソン51のスキッピングに適した遺伝子変異を持つDMD患者を適応とし、静脈内投与で使用される。

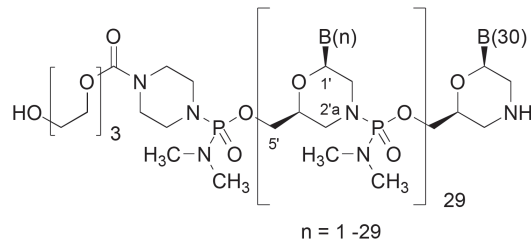
ドリサペルセンのナトリウム塩⁹⁾も、Eteplirsenと同様、ジストロフィンのmRNA前駆体のエクソン51を標的とするアンチセンスオリゴ核酸で、DMDの治療薬として開発されたが、FDAの審査で承認されず開発が中断した。

DMD治療を目的とするスプライシング制御型のアンチセンスオリゴ核酸としては、これらの他にもエクソン45をスキップするCasimersen¹⁰⁾や、エクソン53をスキップ

[2'-O-(2-Methoxyethyl)](3'-5')(P-thio)(mU-mC-A-mC-mU-mU-mC-A-mU-A-A-mU-G-mC-mU-G-G)



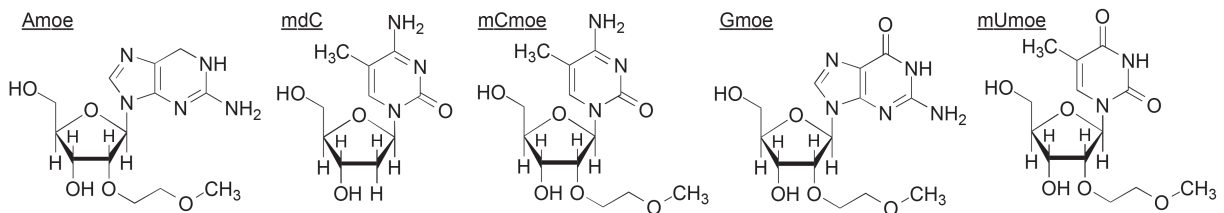
Nusinersen (ヌシネルセン)



B(1-30) : C-T-C-C-A-A-C-A-T-C-A-A-G-G-A-A-G-A-T-G-G-C-A-T-T-T-C-T-A-G

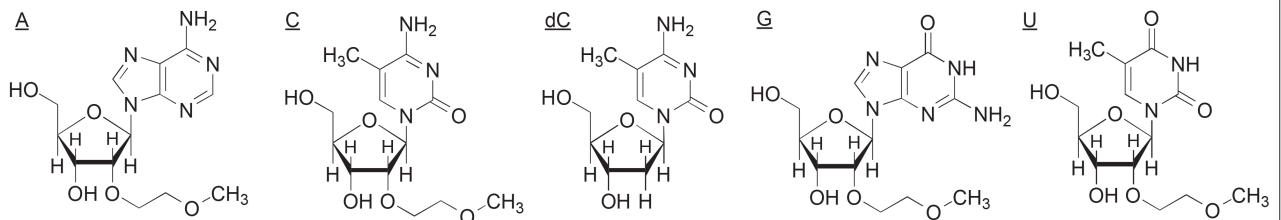
Eteplirsen (日本未承認, 米国承認済)

(3'-5')(P-thio)(mUmoe-mCmoe-mUmoe-mUmoe-Gmoe-dG-dT-dT-dA-mdC-dA-dT-dG-dA-dA-Amoe-mUmoe-mCmoe-mCmoe)



Inotersen (日本未承認, 欧米承認済)

(3'-5')(P-thio)(G-C-C-U-C-dA-dG-dT-dC-dT-dG-dC-dT-dT-dC-G-C-A-C-C)



Mipomersen (日本未承認, 米国承認済)

図1 アンチセンスオリゴ核酸を示すステム「-rsen」を持つ医薬品

ブするGolodirsen¹¹⁾, Viltolarsen¹²⁾など、複数の品目が開発中である。Casimersen, Golodirsen, ViltolarsenはいずれもEteplirsenと同様、モルフォリノ核酸から構成されている。これらのうち、Viltolarsenは日本の企業が先駆け審査指定制度の指定を受けて開発中であり、日本での承認申請が予定されている。

Inotersenのナトリウム塩は、トランスサイレチン型家族性アミロイドーシスの治療薬として、2018年に欧米で承認されたアンチセンスオリゴ核酸である。トランスサイレチン型家族性アミロイドーシスは、トランスサイレチン(TTR)遺伝子の変異により生じる進行性、難治性の希少疾患である。TTRは主に肝臓で発現し、血中で機能するタンパク質であるが、特定の遺伝子の変異によりアミロイド線維を生じて、全身の臓器、組織に沈着し、神経障害や心疾患などを生じる。Inotersenは、TTRのmRNAを標的とするRNA分解型のアンチセンスオリゴ核酸である。オリゴ核酸の両端部分はRNAとの結合力の強い修飾型核酸、中央部分にはDNAが配置されており、このようなアンチセンスオリゴ核酸が標的mRNAと結合すると、DNA-RNAからなる二本鎖構造を認識するリボヌクレアーゼの一種であるRNase Hの働きにより中央部分でmRNAが切断される。Inotersenは、このような機構によりTTRのmRNAを分解し、肝臓から血中へのTTRの分泌を低下させる作用がある。皮下投与で使用する。

Mipomersenのナトリウム塩は、家族性高コレステロール血症の治療薬として米国で2013年に承認されたアンチセンスオリゴ核酸である。家族性高コレステロール血症は、血中のLow density lipoprotein (LDL)を代謝するLDL受容体遺伝子の変異やLDL受容体リガンドのアポリポタンパク質B-100(ApoB-100)遺伝子の変異などにより、血液中にLDLコレステロールが溜まり動脈硬化を発症する遺伝性疾患である。Mipomersenは、ApoB-100のmRNAを標的とするRNA分解型アンチセンスオリゴ核酸である。皮下投与により、肝臓で発現するApoB-100のmRNAを分解することで有効性を発揮する。

ステム39

「-virsen」：抗ウイルス作用を持つアンチセンスオリゴ核酸

ステム「-virsen」は、抗ウイルス作用を持つアンチセンスオリゴ核酸を定義するステムである。抗ウイルス

薬を示すステム「-vir (-)」から派生したステムとして本連載第1回¹³⁾および、以前の連載¹⁴⁾でも簡単に紹介したが、核酸医薬品のステムとして再掲する。

ステム「-virsen」を持つ化合物はINNリストには、Afovirsen, Amlivirsen, Fomivirsen, Miravirsen, Radavirsen, Temavirsen, Trecovirsenの7品目が記載されているが、JANに記載された品目はない。USANリストには、Afovirsen, Fomivirsen, Radavirsen, Temavirsenの4品目が記載されているが、開発が中止されたものも多く、現在販売されている医薬品はない。

Fomivirsen¹⁵⁾は、1998年にFDAにより世界で最初に認可されたアンチセンスオリゴ核酸医薬品である⁵⁾。1999年には欧州でも承認販売された。Fomivirsenは、サイトメガロウイルスの前初期遺伝子であるIE2のmRNAに相補的な配列を持つリン酸部がS化されたDNA 21塩基からなるアンチセンスオリゴ核酸である。サイトメガロウイルス遺伝子のmRNAを標的とし、サイトメガロウイルスの増殖抑制作用を有する。AIDS患者のサイトメガロウイルス性網膜炎に対して硝子体内投与で有効な治療薬であったが、強力な抗ウイルス療法が進んだため需要が減り、発売が中止となった。日本では未承認であった。

Miravirsen¹⁶⁾は、C型肝炎ウイルス(HCV)の阻害薬として開発されている。核酸糖部の2'位と4'位を架橋した架橋型核酸を含むアンチセンスオリゴ核酸で、肝臓特異的に発現するmiRNAであるmiR-122を標的とする。HCVの増殖にはmiR-122にHCVのRNAが結合することが必須であるが、皮下投与されたMiravirsenは肝細胞内でmiR-122をトラップするため、HCVの増殖抑制が期待される。Phase 2で良好な結果が得られている¹⁷⁾。

Temavirsen¹⁸⁾もMiravirsenと同様、miR-122を標的とし、HCVの阻害薬として開発されている。

Radavirsen¹⁹⁾は、A型インフルエンザウイルスの阻害薬として開発されている、モルフォリノ核酸からなるアンチセンスオリゴ核酸である。A型インフルエンザウイルスのmRNA前駆体に結合し、スプライシング阻害によりウイルス複製に関与するM1, M2タンパク質の発現を阻害する²⁰⁾。

NEW

STEM 40

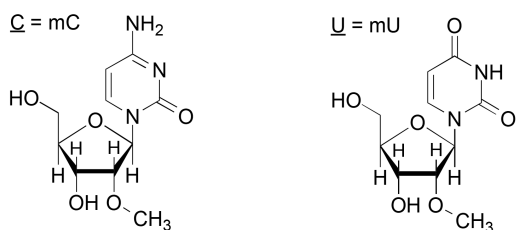
「-siran」：低分子干渉RNA (Small interfering RNA, siRNA)

ステム「-siran」は、低分子干渉RNA (siRNA) 医薬品を定義するステムである。siRNAは、標的タンパク質のmRNAに対して相補的な塩基配列を持つ一本鎖RNA (アンチセンス鎖) と、その逆鎖である一本鎖RNA (センス鎖) からなる塩基長20~25の短い二本鎖RNAで、RNA干渉 (RNAi) を誘導して標的タンパク質の発現を抑制し、治療効果を発揮する。siRNAはアンチセンスと比べて低濃度でmRNAを分解するが、二本鎖RNAは細胞内に取り込まれないため、Drug delivery system (DDS) としてリボソームや糖鎖の修飾などが利用されている。

ステム「-siran」を持つ医薬品としては、Patisiran (パチシラン) のナトリウム塩が欧米で承認されており、JANリストにも収載されている (図2)。その他、INNリストには開発後期のsiRNA医薬品候補であるCosdosiran, Fitusiran, Givosiran, Lumasiranなど13品目が掲載されている。

(3'-5')G-U-A-A-C-C-A-A-G-A-G-U-A-U-U-C-C-A-U-dT-dT
(5'-3')dT-dT-C-A-U-U-G-G-U-U-C-U-C-A-U-A-A-G-G-U-A

Modified nucleosides (C and U)



Patisiran (パチシラン) (日本承認申請中, 欧米承認済)

図2 siRNAを示すステム「-siran」を持つ医薬品

パチシランのナトリウム塩は、2018年に世界で初めて承認されたsiRNA医薬品で、トランスサイレチン型家族性アミロイドーシスの治療薬である。日本でも2018年10月に製造販売承認申請が行われている。トランスサイレチン型家族性アミロイドーシスについては本稿のステム38「-rsen」のInotersenのところで説明したが、パチシランは、疾患の原因となるトランスサイレチン (TTR)

のmRNAを標的とするsiRNAである。リボソームを用いて静脈内に投与すると、肝臓でTTRのmRNAを分解し、血中のTTRを減少させる効果がある⁶⁾。

Cosdosiran²¹⁾は、Caspase 2のmRNAを標的とするsiRNAで、非動脈性前部虚血性視神経症、その他の視神経症に対する神経保護治療薬として開発が進められている。非動脈性前部虚血性視神経症の虚血障害につながる網膜神経節細胞の細胞死の主な原因はアポトーシスである。Cosdosiranは、アポトーシス経路に関与するCaspase 2の発現を一過性に抑制することで治療効果が期待される。

Fitusiran²²⁾は、アンチトロンビンのmRNAを標的とするsiRNAで、血友病および希少出血性疾患の治療薬として開発中である。現在、血友病治療には血液凝固因子製剤が用いられているが、頻回の投与が必要であり、中和抗体が産生されて効果が得られなくなる可能性もある。Fitusiranは、血液凝固抑制因子であるアンチトロンビンの発現を抑制することで、血友病A, Bともに効果があると考えられている。siRNAの末端にN-アセチルガラクトサミン (GalNAc) が付加されており、皮下投与後、アジア糖タンパク質受容体を介して肝実質細胞に特異的に取り込まれて機能する²³⁾。

Givosiran²⁴⁾は、アミノレブリン酸合成酵素1のmRNAを標的とするsiRNAで、急性肝性ポルフィリン症に対する治療薬として開発中である。急性肝性ポルフィリン症は、ヘム生合成経路の遺伝子欠損によりヘム前駆体であるδ-アミノレブリン酸 (ALA) が蓄積し、腹痛や神経症状の発作が起こる疾患である。Givosiranによりアミノレブリン酸合成酵素1の発現を抑制することで治療効果が期待される。GivosiranもGalNAcを付加したsiRNAである。

Lumasiran²⁵⁾は、グリコール酸オキシダーゼのmRNAを標的とするsiRNAで、原発性高シュウ酸尿症1型の治療薬として開発されている。原発性高シュウ酸尿症1型は代謝酵素の欠損により、肝臓でシュウ酸が過剰に産生され、腎臓で結石や石灰化を生じて腎不全に至る先天性疾患である。Lumasiranによりシュウ酸の産生に関与するグリコール酸オキシダーゼの発現を抑制することで治療効果が期待される。LumasiranもGalNAcを付加したsiRNAである。

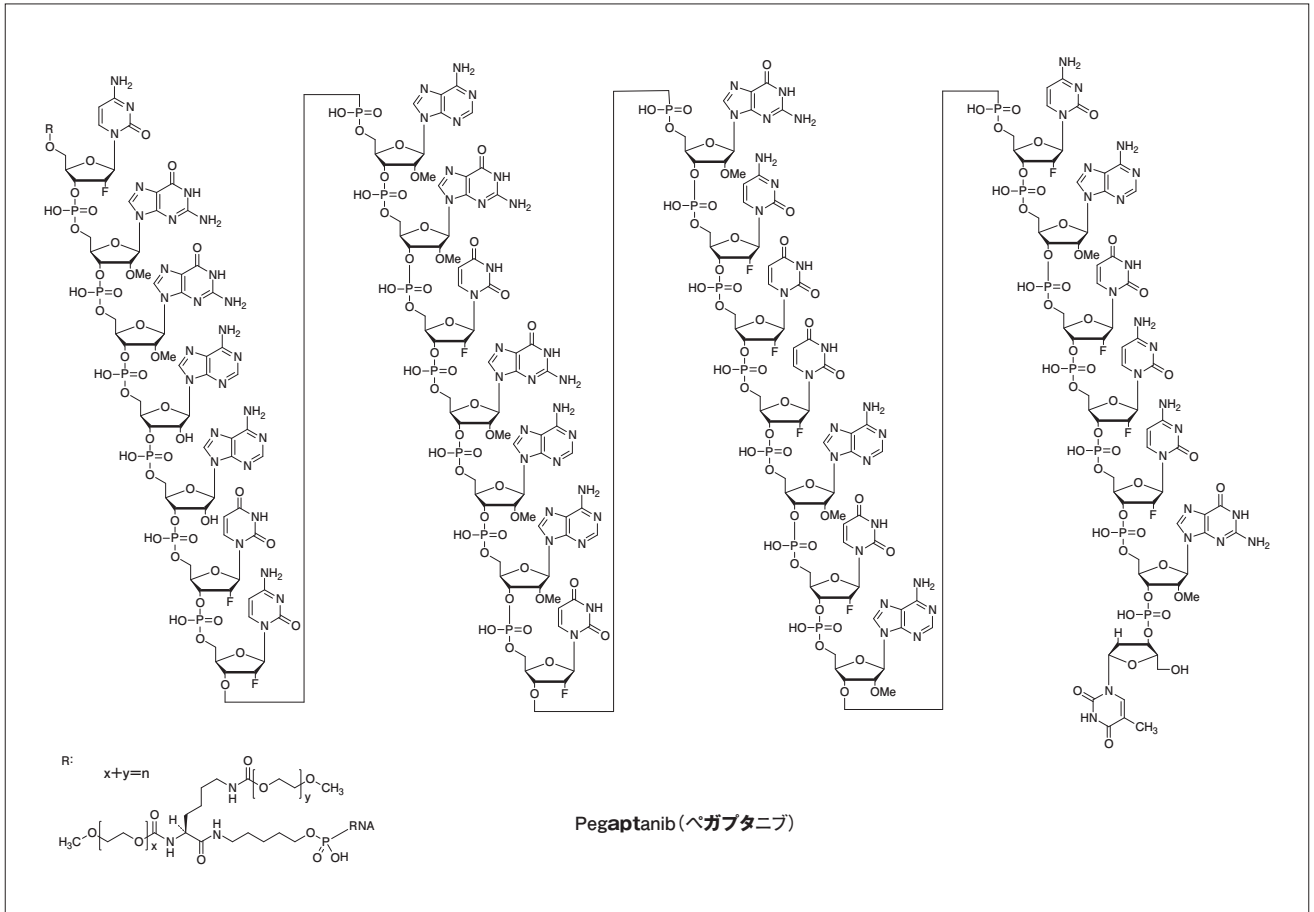


図3 アプタマーを示すステム「-apt-」を持つ医薬品

NEW

ステム41 「-apt-」: アプタマー

ステム「-apt-」は、アプタマーを定義するステムである。アプタマーは、26~45塩基長の一本鎖DNAまたはRNAにより構成され、その立体構造により標的タンパク質と高い親和性で特異的に結合して、その機能を阻害する人工配列からなるオリゴ核酸である⁶⁾。抗体医薬品と同様、細胞外タンパク質を標的とする。

ステム「-apt-」を持つ医薬品として、Pegaptanib(ペガプタニブ)のナトリウム塩が日本で初めての核酸医薬品として承認されている(図3)。また、開発中のものには、Emapticap pegol, Olaptosed pegolなどがある。

ペガプタニブのナトリウム塩は世界初のアプタマー医薬品であり、米国では2004年、日本では2008年に中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性症に対する治療薬として承認された²⁶⁾。硝子体内投与により用いる。血管新生に関与する血管内皮細胞増殖因子(VEGF)の複数の

アイソフォームのうち、眼の病的血管新生に関与するVEGF165を標的とするアプタマーであり、VEGF165に選択的かつ高い特異性で結合することで、眼の血管新生を阻害し病態の進行を止める効果がある。28個の修飾核酸からなるRNAアプタマーで、血中半減期を延長するため、末端にポリエチレングリコール(PEG)が付加されている。ペガプタニブにはPEG化を意味するステム「peg-」²⁷⁾と血管新生阻害薬のステム「-anib」²⁸⁾も用いられている。

Emapticap pegol²⁹⁾は、ケモカインCCL2を標的とするアプタマーであり、肺癌、非小細胞肺癌の治療薬として開発されている。CCL2は腫瘍組織では腫瘍随伴マクロファージなどの免疫抑制性細胞を集積させる働きをしている。Emapticap pegolがCCL2を阻害することで、腫瘍微小環境から腫瘍随伴マクロファージが除かれ、がんに対する免疫応答の向上が期待される。Emapticap pegolは、鏡像異性体核酸40塩基からなるオリゴ核酸である。L体リボースからなる鏡像異性体核酸は、天然の核酸分解酵素では分解されず、免疫応答も惹起しないと

いう特徴がある。血中半減期延長のためPEG化されており、PEG化を示すステム「pegol」³⁰⁾が用いられている。

Olaptesed pegol³¹⁾は、ケモカイン受容体CCR4のリガンドであるCXCL12を標的とするアプタマーで、転移性膵臓がん、大腸がんに対し、がん免疫療法の併用薬として開発中である。CXCL12は腫瘍微小環境でがん細胞の増殖や血管新生、転移の促進、アポトーシスの抑制に関与しており、Olaptesed pegolによるCXCL12阻害は、腫瘍微小環境でがん免疫療法を働きやすくするとともに、がん細胞の再増殖の抑制に働くと考えられている。45個の鏡像異性体核酸からなるPEG化オリゴ核酸である。

NEW

ステム42

「-tolimod」: Toll様受容体作動薬

ステム「-tolimod」は、免疫調整薬を定義するステム「-imod」³²⁾から派生したステムであり、Toll様受容体(Toll-like receptor, TLR)作動薬を定義する。TLRは細胞表面またはエンドソームなどの膜に存在する受容体タンパク質で、種々の病原体を認識して自然免疫を活性化する。ヒトには10種類のTLRがあるが、このうちTLR9は、細菌やウイルスのDNAに含まれるメチル化されていないシトシン(C)-グアニン(G)ジヌクレオチド配列(非メチル化CpGモチーフ)を持つDNAにより活性化される。このようなCpGモチーフを持つ20塩基長程度の一本鎖DNAはCpGオリゴ核酸(CpG oligodeoxynucleotide)と呼ばれ、強い自然免疫活性化能を持つことから、ワクチンのアジュバントとして、また単剤でも抗腫瘍薬などとして開発が行われている。CpGオリゴ核酸にはTLR作動薬のステム「-tolimod」が用いられている。ステム「-tolimod」は核酸医薬品に限定したステムではないが、INNリストのうち、Agatolimod, Cobitolimod, LefitolimodはTLR9作動性のオリゴ核酸である。

Agatolimod³³⁾は、リン酸部がS化された修飾型DNA24個からなる、TLR9を活性化するCpGオリゴ核酸である。単剤または化学療法や抗体医薬との併用で腎細胞がんや非小細胞肺癌の治療薬として開発中である。また、マラリアワクチンのアジュバントとしても臨床試験が行われている。

Cobitolimod³⁴⁾は、TLR9を標的とする19個の修飾型および天然型DNAからなるオリゴ核酸で、中等症から重症の活動性の潰瘍性大腸炎の治療薬として開発されてい

る。大腸内に局所投与すると、免疫細胞や上皮細胞のTLR9に結合し、炎症性サイトカインを産生することで潰瘍に対する治療効果が期待される。

Lefitolimod³⁵⁾は、TLR9を標的とする116個の天然型DNAからなる環状一本鎖オリゴ核酸で、中央部が相補配列からなる二本鎖構造、両端各30塩基は非相補配列の一本鎖ループからなるバーベル状の構造を取る。分解を受けにくい修飾核酸は用いられていない。自然免疫の活性化による抗腫瘍免疫の活性化を期待して、直腸がんや非小細胞肺癌などの治療薬として開発されている。

なお、TLR9を活性化するが、ステム「-tolimod」を用いていないCpGオリゴ核酸としてLitenimod³⁶⁾がある。Litenimodはリン酸部がS化された修飾型DNA26個から構成されるCpGモチーフを持つ一本鎖オリゴ核酸である。がんワクチンとして開発されており、がん抗原を発現するワクチニアウイルスおよびインターロイキン2とともに投与することでがん免疫の増強効果が報告されている³⁷⁾。

おわりに

以上、今回は核酸医薬品のステムとして、アンチセンスオリゴ核酸を定義するステム「-rsen」、siRNAを定義

するステム「-siran」, アプタマーを定義するステム「-apt」, およびCpGオリゴ核酸に用いられているステム「-tolimod」を紹介した。

今回は、抗菌薬を定義するステムについて紹介する予定である。

■参考文献

本稿作成にあたり、本連載第1回で紹介したWHO関係資料、厚生労働省関係資料、ならびに

- 1) 宮田直樹, 川崎ナナ, 内田恵理子, 田辺光男ら, 「医薬品の名前 ステムを知らばクスリがわかる」, じほう, ISBN978-4-8407-4425-6 C3047, (2013)
- 2) 宮田直樹, 川崎ナナ, 内田恵理子, 田辺光男ら, 「(連載) 薬の名前 ステムを知らば薬がわかる (全50回)」, PHARM TECH JAPAN, 22(9), (2006)~26(10) (2010), および, 「(連載) 薬の名前 続:ステムを知らば薬がわかる」, PHARM TECH JAPAN, 34(7), (2018)より連載中

加えて,

- 3) 医療用医薬品の添付文書情報および医薬品インタビューフォーム
http://www.info.pmda.go.jp/psearch/html/menu_tenpu_base.html

を利用した。

その他の参考文献を以下に示す。

- 4) 宮田直樹ら, 「(連載) 薬の名前 続:ステムを知らば薬がわかる (第9回)」, PHARM TECH JAPAN, 35(1), 151-159 (2019)
- 5) 参考文献2 [24(8), 1605-1611 (2008)] を参照。
- 6) 井上貴雄, 「核酸医薬品の開発動向」, ファルマシア54 (10), 943-947 (2018), 井上貴雄, 「核酸医薬品における開発の現状と安全性評価」, 「先端治療技術の実用化と開発戦略」, pp3-18, 技術情報協会 (2017)。
- 7) ステム「-rsen」については, 参考文献2 [24(8), 1609-1610 (2008)] で一部を紹介した。
- 8) 核酸医薬品については, 現在日米欧いずれかで承認販売されている医薬品についてのみ化学構造式を記載した。そのうち, 日本で未承認の核酸医薬品の構造式はWHOのINNの表記に準じて作成しており, 必ずしもJANの表記法とは整合していない。また, 日米欧で未承認の医薬品の化学構造情報は, それぞれの参考文献に記したWHO Drug Informationを参照。
- 9) ドリサベルセンは上市されていないので, 構造式の記載を省略した。ドリサベルセンの化学構造情報は, Recommended INN, List 68 in WHO Drug Information, 26(3), 306 (2012), <https://mednet-communities.net/inn/db/media/docs/r-innlist68.pdf>を参照。
- 10) Casimersenの化学構造情報は, Recommended INN List 77 in WHO Drug Information, 31(1), 75 (2017), <https://mednet-communities.net/inn/db/media/docs/r-innlist77.pdf>を参照。
- 11) Golodirsenの化学構造情報は, Recommended INN List 77 in WHO Drug Information, 31(1), 101 (2017), <https://mednet-communities.net/inn/db/media/docs/r-innlist77.pdf>を参照。
- 12) Viltolarsenの化学構造情報は, Recommended INN List 80 in WHO Drug Information, 32(3), 503 (2018), <https://mednet-communities.net/inn/db/media/docs/r-innlist80.pdf>を参照。
- 13) 参考文献2 [34(7), 1277 (2018)] を参照。
- 14) 参考文献2 [26(1), 81 (2010) および24(8), 1609-1610 (2008)] を参照。
- 15) Fomivirsenの化学構造情報は, Recommended INN List 37 in WHO Drug Information, 11(1), 41 (1997), <https://mednet-communities.net/inn/db/media/docs/r-innlist37.pdf>を参照。
- 16) Miravirsenの化学構造情報は, Recommended INN List 63 in WHO Drug Information: 24(1), 66 (2010), <https://mednet-communities.net/inn/db/media/docs/r-innlist63.pdf>を参照。
- 17) 井上貴雄, 「核酸医薬品開発の現状」, *Drug Delivery System*, 31(1), 10-23, 2016

- 18) Temavirsenの化学構造情報は, Recommended INN List 79 in WHO Drug Information: 32(1), 166 (2018), <https://mednet-communities.net/inn/db/media/docs/r-innlist79.pdf>を参照。
- 19) Radavirsenの化学構造情報は, Recommended INN List 68 in WHO Drug Information: 26(3), 316 (2012), <https://mednet-communities.net/inn/db/media/docs/r-innlist68.pdf>を参照。
- 20) J.H. Beigel et al : Safety, tolerability, and pharmacokinetics of radavirsen (AVI-7100), an antisense oligonucleotide targeting influenza A M1/M2 translation, *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 84, 25-34 (2018)。
- 21) Cosdosiranの化学構造情報は, Recommended INN List 78 in WHO Drug Information, 31(3), 507 (2017), <https://mednet-communities.net/inn/db/media/docs/r-innlist78.pdf>を参照。
- 22) Fitusiranの化学構造情報は, Recommended INN List 75 in WHO Drug Information, 30(1), 116 (2016), <https://mednet-communities.net/inn/db/media/docs/r-innlist75.pdf>を参照。
- 23) K.J. Pasi et al : Targeting of Antithrombin in Hemophilia A or B with RNAi Therapy, *N. Engl. J. Med.*, 377, 819-828 (2017)
- 24) Givosiranの化学構造情報は, Recommended INN List 76 in WHO Drug Information, 30(3), 501 (2016), <https://mednet-communities.net/inn/db/media/docs/r-innlist76.pdf>を参照。
- 25) Lumasiranの化学構造情報は, Recommended INN List 79 in WHO Drug Information, 32(1), 135 (2018), <https://mednet-communities.net/inn/db/media/docs/r-innlist79.pdf>を参照。
- 26) ベガブタニブについては, 本連載の「-anib」の項でも紹介した。参考文献2 [34(9), 1839 (2018)] を参照。
- 27) ステム「-peg」については, 参考文献1のp.229および参考文献2 [24(12), 2518-2519 (2008)] を参照。
- 28) ステム「-anib」については, 参考文献1のp.179および参考文献2 [23(7), 1268-1369 (2007) および34(9), 1838-1840 (2018)] を参照。
- 29) Emapticap pegolの化学構造情報は, Recommended INN List 70 in WHO Drug Information, 27(3), 287 (2013), <https://mednet-communities.net/inn/db/media/docs/r-innlist70.pdf>を参照。
- 30) ステム「pegol」については, 参考文献1のp.229および参考文献2 [24(12), 2518-2519 (2008)] を参照。
- 31) Olaptased pegolの化学構造情報は, Recommended INN List 70 in WHO Drug Information, 27(3), 300 (2013), <https://mednet-communities.net/inn/db/media/docs/r-innlist70.pdf>を参照。
- 32) ステム「-imod」については, 参考文献1のp.90および参考文献2 [26(3), 430 (2010)] を参照。
- 33) Agatolimodの化学構造情報は, Recommended INN: List 60 in WHO Drug Information, 22(3), 221 (2008), <https://mednet-communities.net/inn/db/media/docs/r-innlist60.pdf>を参照。
- 34) Cobitolimodの化学構造情報は, Recommended INN: List 75 in WHO Drug Information, 30(1), 108 (2016), <https://mednet-communities.net/inn/db/media/docs/r-innlist75.pdf>を参照。
- 35) Leftolimodの化学構造情報は, Recommended INN: List 75 in WHO Drug Information, 30(1), 128 (2016), <https://mednet-communities.net/inn/db/media/docs/r-innlist75.pdf>を参照。
- 36) Litenimodの化学構造情報は, Recommended INN: List 58 in WHO Drug Information, 21(3), 253 (2007), <https://mednet-communities.net/inn/db/media/docs/r-innlist58.pdf>を参照。
- 37) Schaedler E et al: Sequential administration of a MVA-based MUC1 cancer vaccine and the TLR9 ligand Litenimod (Li28) improves local immune defense against tumors, *Vaccine*, 35(4), 577-585 (2017)。

