

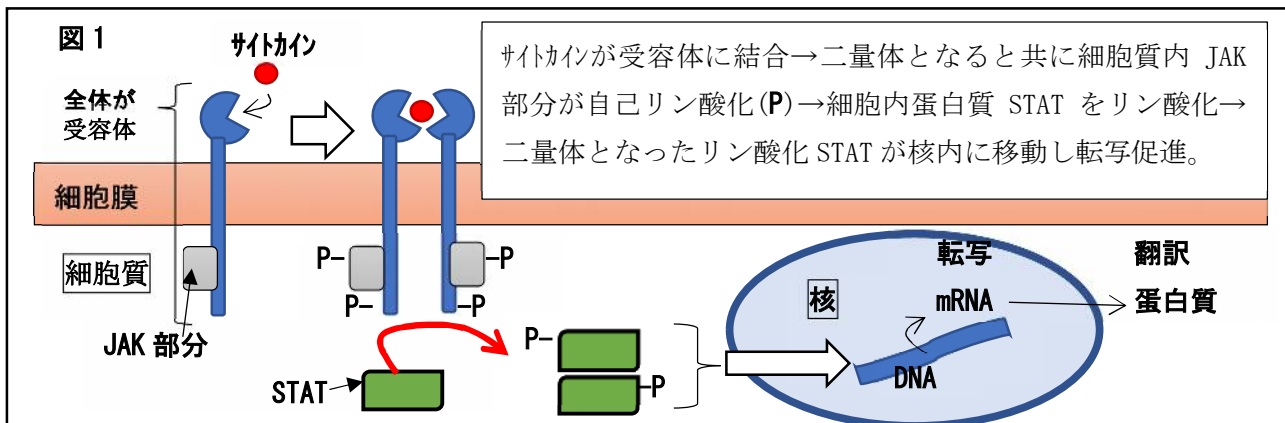
## ヤヌスキナーゼ阻害薬のステム



今回の症例検討会のお題探しの中で目についた薬で「コレクチム軟膏(Delgocitinib; デルゴシチニブ)」がありました。外用薬で利用される初めてのヤヌスキナーゼ(JAK; 通称ジャック)阻害薬でアトピー性皮膚炎の治療薬として利用されていますが、今回はこの周辺のお話になります。

### 1) そもそもヤヌスキナーゼとは何か? から…

キナーゼ(kinase)とはリン酸化酵素で、私が大学の4年生と修士過程を過ごした「生物薬品化学教室(薬品とは名ばかりで治療薬とは全く関係のない分子生物学の研究室でした)」では英語読みでの「カインース」という言葉が飛び交っていた記憶が蘇ります。ここでは生体の中では物質がキナーゼによりリン酸化されると様々な反応が進むと理解するにとどめましょう。ところで生体には様々な種類のキナーゼが存在しています。**ヤヌスキナーゼ**はアミノ酸のチロシン残基をリン酸化する**チロシンキナーゼ**群の一種になります。生体内には様々な生理活性物質が存在しており、そのうちのひとつに**サイトカイン**(炎症過程で免疫系細胞が合成・分泌する生理活性をもつたんぱく質やペプチドで100種類以上が存在)があります。サイトカインが細胞表面上にある**細胞膜を貫通**した自分専用の受容体に結合すると受容体が構造変化を起こし受容体の細胞内にあるリン酸化酵素部分が活性化して、細胞内にある物質をリン酸化します。リン酸化された物質は核内に移動して特有の遺伝子の転写を活性化し、新たな特有のたんぱく質(サイトカイン等)が合成されて、様々な生体反応を示します。このシステムが何らかの理由でサイトカインを過剰に合成させてしまうと病気として認識されます(過剰な状態をサイトカインストームと呼ぶ)。ヤヌスキナーゼはこのサイトカイン受容体の一部を構成するリン酸化酵素として知られています。ラング・デール薬理学 2018年(44p)の図から引用・簡略化すると図1のようになります。



コレクチム軟膏のインタビューフォームによると、ここで関与するサイトカインはインターロイキン4、13、31とされています。さらにJAKとSTATは共に1種類だけではなく4種類が紹介されています。

コレクチム軟膏はJAK部分のリン酸化反応を阻害してサイトカインにより誘発される免疫細胞や炎症細胞の異常な活性化を抑制してアトピー性皮膚炎の炎症症状を抑えるわけです。

### 2) ステム(Stem)とは

一つの医薬品には様々な名称が付与されていますが、その中に世界保健機関WHOが決めた国際一般名(INN)があります(JANはINNを基にして塩基名を含めた日本での一般名になります)。ステムとは一般名

をつける際に利用される共通語句といえるもので、同じ薬理作用、同系統構造をもつ一群の医薬品群につけられます(WHO が公開している StemBook2018 参照)。ステムの多くは語尾に付与され、例えば「**スタチン系薬**」と呼んでいる HMG-CoA 還元酵素阻害薬のステムは「-vastatin」(atorvastatin, fluvastatin, pravastatin など)になります。であるならば、なぜ「**バスタチン系薬**」とは言わないのでしょうか？

2 年前に色々な病気の治療に分子標的薬の抗体製剤が利用され始め一般名称がややこしいので一度整理した勉強会をやれないかと提案され「“製品固有の任意の接頭語” + “標的を示す語句” + “抗体の起源を示す語句” + “抗体型”」の順番で名前が付けられているなど具体例を示した学習会をしました。

最近では抗体カクテル療法治療薬「ロナプリーブ点滴静注」の成分でも同様の一般名名称が利用されています。その 1 成分の一般名はカシリビマブ(Casirivimab)ですが、vi はウイルスを標的、mab はモノクローナル抗体を意味しています。最近の名称付けでは必ずしも“抗体の起源”は示さないようですが、従来は完全な人型モノクローナル抗体の場合は mumab もしくは umab が接尾語となっていました。

### 3) ヤヌスキナーゼ阻害薬のステム

ヤヌスキナーゼ阻害薬は標的となるヤヌスキナーゼ部分が抗体たんぱく質製剤の進入できない細胞内部にあるので低分子化合物になります。**リン酸化酵素阻害**作用を示す低分子化合物の接尾語のステムは「~nib(ニブ)」になります。Kinase inhibitor の n と ib が組み合わされています。体内には様々なリン酸化酵素が存在していますので、さらに細分類が行われます。たんぱく質のチロシン残基をリン酸化する酵素の阻害剤には「ti+nib」とした「~tinib(チニブ)」のステムが用いられます。さらにチロシンリン酸化酵素にもいくつか種類があるため、その中の一つであるヤヌスキナーゼの阻害剤には「ci+tinib」とした「~citinib(シチニブ)」のステムが用いられます(何故 ci なのかは不明です)。

最初に取り上げたコレクチム軟膏の一般名は「Delgocitinib(デルゴシチニブ)」でした。ステムに**シチニブ**が入っていますので一般名称からヤヌスキナーゼ阻害薬であることが分かります。

### 4) その他のヤヌスキナーゼ阻害薬

私が初めてヤヌスキナーゼ阻害薬を知ったのは関節リウマチ治療薬「ゼルヤンツ錠(トファシチニブ)」でした。その後いくつか適応症違いのヤヌスキナーゼ阻害薬も出てきているので一度まとめてみようとして SAFE-DI(アルフレッサ社)の医薬品検索システムを利用し「先発」指定し、全文検索「ヤヌスキナーゼ」として検索してみたところ次表のように 7 製品がヒットしてきました(2021/9 現在)。

商品名	一般名 (JAN)	適応症
オルミエント錠	バリシチニブ (Baricitinib)	関節リウマチ、アトピー性皮膚炎、SARS-CoV-2 による肺炎
コレクチム軟膏	デルゴシチニブ (Delgocitinib)	アトピー性皮膚炎
ジセレカ錠*	フィルゴチニブ (Filgotinib)	関節リウマチ
ジャカビ錠*	ルキソリチニブ (Ruxolitinib)	骨髄線維症、真性多血症
スマイラフ錠	ペフィシチニブ (Peficitinib)	関節リウマチ
ゼルヤンツ錠	トファシチニブ (Tofacitinib)	関節リウマチ、潰瘍性大腸炎
リンヴォック錠	ウパダシチニブ (Upadacitinib)	関節リウマチ、関節症性乾癬、アトピー性皮膚炎

添付文書上はいずれもヤヌスキナーゼ(JAK)阻害薬との表記がありますが、\*で示したジセレカ錠とジャカビ錠のステムがなぜか「~チニブ」となっており、ヤヌスキナーゼ阻害薬を特定せず広くチロシンキナーゼ阻害薬を意味する一般名になっています。WHO の「StemBook2018」で上記 2 成分を見ますと「-tinib」の項目の中では「Others(その他)」の項目の中に入っていました。さらに「~gotinib」は上表の 1 種類のみでしたが「~litinib」は 5 種類が紹介されていました。なにか意味がありそうなステム名ですが新しい分野の薬なので、まだ整理しきれていないのかもしれません。(終わり)