

## エリスロポエチンの経口薬？

かなり前になりますが、ある医療機関の医薬品購入担当者(非薬剤師)と話をしていた際、「今度、エリスロポエチンの経口薬が発売されるそうですよ」という話題がでた。蛋白質製剤の経口薬はおかしいだろうと話していた後で資料を見せて頂いた。今回はこの周辺のお話になります。

### 1) エリスロポエチンとは

分子量が約34,000の165個のアミノ酸からなる蛋白質で、主に腎臓で生合成されますが、一部肝臓でも合成されます。エリスロポエチンは骨髄中へ移動して、赤芽球系の前駆細胞に働き、赤血球への分化を促進させる働きがあります。

慢性腎不全状態になると腎機能全体が落ちてきますからエリスロポエチンの合成量も減少し、その結果、赤血球も減少して、腎性貧血と呼ばれる貧血状態になります。

### 2) 蛋白質製剤

蛋白質を医薬品として利用する場合は、その多くはインスリンや各種抗体製剤のように注射薬になります。なぜ内服にできないかという蛋白質を服用すると消化管にある消化酵素、中でも蛋白質分解酵素(プロテアーゼ)によってずたずたに分解されてしまうからです。内服薬で有用な蛋白質製剤は消化不良時などに利用される消化酵素剤になります。たとえばエクセラゼ顆粒®の中には蛋白質分解酵素、炭水化物分解酵素、脂肪分解酵素、繊維素分解酵素など5種類の消化酵素が入っていますが、いずれも消化管で未消化状態にある食品を分解して、人の消化をバックアップしてくれます。一方で、それらは自身のもつ蛋白質分解酵素や人のペプシンやトリプシン等の蛋白質分解酵素によってずたずたにされます。自らの身を犠牲にしながら懸命に私たちのために尽くしてくれるその姿には感銘すら覚えます。

ですから蛋白質であるエリスロポエチンをどんなに加工・工夫しても、しょせん蛋白質なので経口薬になるはずが無いという訳です。

### 3) それでも内服化しようとした蛋白質製剤

#### ① デスモプレシン内服薬(ミニリンメルト®)

本ニュース275号でも紹介しましたがデスモプレシンは8個のアミノ酸からなるポリペプチド製剤で、蛋白質製剤というにはかなり小さな分子になります。それでもミニ蛋白質には違いはないので内服すると消化酵素の攻撃を受けるに違いありません。この成分の注射剤の1日量は1~8 $\mu$ g、点鼻薬は5~20 $\mu$ g、そして経口薬は60~360 $\mu$ gと桁違いに多い量となっていました。バイオアベラビリティはわずか0.25%で、いかに消化管内で蛋白質分解酵素の影響を受けるかが分かります。

#### ② セラチオペプチダーゼ内服薬(ダーゼン錠®等)

本ニュース77号などで取り上げていますが、分子量が約5万で470個のアミノ酸で構成される蛋白質でした。分類は消炎酵素剤で体の内部の炎症を和らげてくれるはずの薬ですが、内服で効くとなると消化管から吸収され血液中に入って体の炎症部位に運ばれて効果を発揮することになります。デスモプレシンですらやっと吸収される大きさなのに、エリスロポエチンの3倍近くと遙かに大きな蛋白質が消化酵素の分解作用を免れて吸収されるというのは到底考えにくいところです。かなりの時間を要しま

したが、有用性を示すデータが出せずにセラチオペプチダーゼを始めとする一連の**消炎酵素剤は姿を消しました**。実はリンパ管を通じて体内吸収される説もありました。分解を免れた**極わずかな数**のセラチオペプチダーゼがおそらくカイトミクロンの1構成成分としてリンパ管に入り、最終的に血中へ行く説だったようですが、異種蛋白質であるかぎり抗体が作られて、分解を受けるでしょうし、何よりアレルギー反応を引き起こして過敏症が頻発するはずですが、そのような事実はありませんでした。

### ③血液凝固第Ⅷ因子、第Ⅸ因子の内服薬

それぞれ血友病Aと血友病B患者さんに利用されている注射薬ですが、血友病患者さんにとっては必須の薬です。これらを内服できたら患者さんにとっては計り知れない恩恵になることでしょう。そこで私が最初に勤務していた大学病院では薬剤部と検査部との共同研究で**リポソーム**という小さな**脂質二重膜の小胞**の中に凝固因子を封じ込めれば、うまく消化管吸収されるのではないかという研究が始まりました。**第Ⅷ因子**の分子量は約**330,000**、**第Ⅸ因子**の分子量は約**57,000**で、特に第Ⅷ因子は巨大な糖蛋白質分子です。当時、セラチオペプチダーゼは巨大蛋白質で吸収されないから効かないと批判を展開していた薬剤部もリポソームという製剤技術があればなんとか吸収されるだろうという意見だったのでしょうか。私とは別の研究グループでしたが残念ながら結果は否定的なものでした。

それほど蛋白質製剤の内服化は困難を極めるものだというのを知って頂きましたら・・・

## 4) ロキサデュスタット(エベレンゾ錠®)について

最後に、今回、話題とした薬剤になります。アステラス社が2019年9月に製造販売承認を得た薬剤になります。機序は**低酸素誘導因子-プロリン水酸化酵素(HIF-PH)の阻害作用**です。**低分子化合物**の阻害剤なので**分子量は352**と小さく十分に吸収(バイオアベイラビリティは**85%~100%**)されて効果を示すと考えられます。

**低酸素誘導因子(hypoxia inducible factor : HIF(ヒフ))**とは、**低酸素状態**で細胞への酸素供給量が低下した場合に**誘導される蛋白質**で、ある遺伝子部分の**転写因子**の役割を担います。HIFには**α**と**β**があり**複合体**を形成して**特定のDNA領域**に結合して**転写を活性化**させます。そして転写されて出てきた蛋白質が**①エリスロポエチンの産生促進、②鉄吸収の促進、③赤血球へのトランスフェリン取り込み促進**などの作用を示すため、**腎性貧血**に応用できるわけです。

HIF自体は環境(**酸素、つまり高度差**)に応じて遺伝子での発現が調節されている蛋白質なので、**酸素が十分に存在**すると、つまり日常我々が生活している環境になると**HIF-PH**という**酵素が作用**して**HIFのα**を**分解**してしまいます。そこで今回の**ロキサデュスタット**が**HIF-PH**という**酵素を阻害**するので、**HIFによるDNA転写が活性化され腎性貧血に役立つ**という流れになります。

つまりエリスロポエチンを注射しなくても**錠剤を飲むだけでエリスロポエチンを産生**してくれる薬になります。**エリスロポエチンの注射**は維持期には**2週に1回**や**4週に1回**で良い製剤がありますが、この内服薬は**週3回服用**する必要があります。また**重篤な血栓塞栓症**が現れるため**警告**も付いています。

一方、**腎不全で腎機能が全般的に低下**していると**HIFの絶対的合成量も低下**して、分解酵素を阻害したところであまり効果が無いのでは？と思うのですが、それに関する注意喚起は添付文書にも記載はありませんから**腎以外の組織でのHIF合成が薬効に大きく関与**しているものと考えられます。

実際の臨床評価はこれからでしょうが、作用の仕方としては蛋白質であるインスリンを注射しなくてもスルホニルウレア(SU)系内服薬がインスリン分泌を促してくれるのに似ています。必要な蛋白質を経口可能な低分子化合物を利用して、体内で合成を促進させて補給する方法もあるわけですが、SU剤が**インスリン分泌を調節できない欠点**をもっているのと同様、ロキサデュスタットも**エリスロポエチン合成を調節できるわけではない？**ので、新たな副作用の出現に注視すべきでしょう。(終わり)