

H16 、 H15

麻酔薬ペントバルビタールに関するグラフを見てラットの固体差やその他の要因と薬物濃度について考察せよ。

ペントバルビタールはラットの脳内濃度と作用時間に弱いが、相関関係は見られるが、個体差が極めて大きい。大きいもので 10 倍作用時間に差がある。しかし、薬理作用的には大きな差が見られないことから個体差は体内動態にあると考えられる。個体差は SNPs によって生じる。ペントバルビタールは短時間型のバルビツール酸誘導体で脂溶性が高く、BBB を容易に透過して鎮静・抗不安・催眠・麻酔など多様な薬理作用を示す。その代謝には肝内の P450 が関与している。すなわち SNP により P450 のタイプが異なるため薬物代謝能に個体差が生じる。

H15 、 H16

医薬品の有効性、安全性について代謝による薬物間相互作用について具体例を挙げて説明せよ。

薬物間相互作用で過去に最も問題となったのはソリブジン事件で知られるソリブジンとテガフルの相互作用である。テガフルは抗癌剤 5-FU のプロドラッグでソリブジンが抗ウイルス薬である。通常、5-FU は肝臓でジヒドロピリミジンデヒドロゲナーゼ (DPD) によって代謝を受け、不活性化し尿中に排泄される。一方、ソリブジンは腸内細菌により修飾を受け、プロモビニルウラシル (BVU) になる。BVU はさらに DPD によって活性代謝物ジヒドロ BVU (DBVU) になる。DBVU は DPD と不可逆的に結合して DPD の活性を奪う。こうした DPD 不活性化によって 5-FU の代謝は停止し、体内に蓄積することになる。血中・組織内で 5-FU 濃度が上昇すると骨髄や腸に毒性を示す。

薬物間相互作用として有名な例はニューキノロン系抗菌薬と制酸剤などに含まれる金属カチオンの併用がある。オフロキサシン、ノルフロキサシンなどのニューキノロン系薬は広い抗菌スペクトルと高い抗菌力を有しており、呼吸器、尿路、腸管をはじめ各種の感染症に適用される。胃潰瘍時の胃酸中和を目的として適用される制酸剤には  $Mg^{2+}$ 、 $Al^{3+}$  が含まれている。併用により不溶性のキレートを形成し、消化管上皮細胞を通過できなくなり、吸収が低下する。

H15 、 H16

次の語句を説明せよ。

(A) 分子標的治療薬、(B) Dose dumping

(A)

分子標的薬は癌の増殖、浸潤、転移に関わる分子を標的として癌細胞に働き、癌の増殖を抑制したり、伸展過程を阻害したりする。その作用は正常細胞にも及ぶが、癌細胞への特異性は高い。従来の抗癌剤は DNA や RNA の合成や修復に関与する酵素や細胞分裂に関与する分子に非特異的に直接作用して作用を発現する。そのため、骨髄抑制や心毒性、腎毒性、悪心など重篤な副作用を多く示す。しかし、分子標的医薬の場合、その特異性によってそのような副作用はほとんど発現しない。アプローチとしては癌遺伝子産物の機能修飾やサイトカイン療法、遺伝子発現の制御、遺伝子治療である。現在臨床で使用されている分子標的医薬としては血管新生阻害剤ベバスツマブ、シグナル伝達阻害剤イマチニブ・ゲフェチニブ、細胞周期調節剤、抗体医薬リツキシマブ・トラスツマブなどがある。

(B)

徐放性製剤は通常、作用の長時間持続、服用回数減少によるコンプライアンスの上昇、用量依存的な副作用の軽減を目的として使用される。そのため服用時には比較的大量の薬物を腸管内に入れ、その後腸管内で薬剤を留める必要がある。食物中の成分による相互作用や薬物相互作用、あるいは物理的な衝撃によりコーティングが破壊されたり、徐放システムがされて急激に薬物が腸管内に放出され、吸収されて副作用を発現することが考えられる。このことを Dose dumping といい、徐放性製剤を使用する際最も注意すべき事項である。

H16

TTS (経皮吸収治療システム) の安全性学での利点について説明せよ。

TTS は経口投与に向かない初回通過効果の大きい薬、消化管に刺激を与える薬、食物相互作用を起こすもの皮膚適用することで長期間に渡って一定に投与することを可能にする。投与が非常に簡便で使用しやすく、投与回数が減少することによるコンプライアンスの向上も望める。また病状の変化に応じて容易に投与が中止できるという安全性も利点の一つである。ただし、皮膚は消化管とは異なり、外因性物質の吸収性に非常に乏しいためそのまま TTS に適用できる薬物は少ない。

H14

時間薬物治療(疾患の日周リズム変化)について説明せよ。

ヒトの生理や生体情報分子は一日中一定という訳ではなく、周期的に変動している。慢性疾患ではその変動に伴う同様な周期が認められている。成長ホルモン、インスリン、ACTH、甲状腺ホルモンなどほとんどのホルモン分泌で固有の日内リズムが観察される。さらに、カテコラミン類、アセチルコリンなど神経伝達物質の脳内濃度にも、顕著な日内リズムがある。このため同じ量の薬物を与えても得られる効果は、その薬物をどの時間帯に服用したかによって量的、質的に異なってしまう。また、慢性疾患の発作にも日内リズムが見出されており、それらに応じた時間薬理学的治療が必要である。日内リズムに応じた発作を回避するために用いられる DDS 技術は時限放出制御である。これは投与後、薬物の放出にラグタイムを設けて一定時間経過後に放出させるという技術であり、就寝時に服用するタイプが多い。実用例としては起立性低血圧や狭心症、糖尿病に対する薬剤が挙げられる。