漆谷　徹郎 編
『ベーシック薬学教科書シリーズ 医薬品安全性学』章末問題解答

1 章

1．用量 x での死亡率は 16%，y での死亡率 98%である．このときの z 値は，それぞれ−1 と 2 であるから，これに 5 を足して，x では 4，y では 7 となる．

2．LD_1＝20 mg/kg　LD_1/ED_{99}＝2　LD_{50}/ED_{50}＝1000 である．したがって ED_{99}=10 mg/kg である．ここで，用量反応曲線が完全に平行なので，$LD_{99}/ED_{99}=LD_{50}/ED_{50}$＝1000 である．したがって，$LD_{99}$＝10,000 mg/kg

3．NOAEL は統計学的有意差の見られなかった 20 mg/kg/day である．遺伝子障害性のないことがわかっているので，一日許容摂取量は，これを安全係数 100 で割って，0.2 mg/kg/day となる．

2 章

1．バイオマーカーは，評価したいものを定量的にかつ簡便に測定可能なものである必要がある．酸化ストレスに関与する因子の多くは不安定で測定しづらいので,
（1）抗酸化酵素
（2）抗酸化物質
（3）酸化ストレスによって生成した生体内成分
の三つが考えられる．(1)(2) は酸化ストレスの防御系を評価するものであり，図 2‒8 に示すような各成分が考えられる．とくにグルタチオンの酸化型と還元型の比は，細胞が受けた酸化ストレスをよく表すとされている．ストレス防御系の酵素には，酸化ストレスを受けると誘導されるものが存在し，SOD などはよく利用される．しかしストレスで誘導される因子を測ると，結果的に生体はストレスから逃れたのかどうかははっきりしなくなる．当然のことながら，ストレスにより組織破壊が大きければ，ほとんどの生体成分量は激減する．(3) のうち，尿中に排泄されるようなものは，ヒトの個体レベルでの研究にまで応用可能なため価値が高い．例として，バイオピリン（ビリルビン代謝物），8‒ヒドロキシデオキシグ アノシンや 8‒ニトログアノシン（酸化された核酸成分),

マロンジアルデヒド（脂質過酸化物）などがあげられる．その他，実用化されていないものを含め，自由に考察してほしい．

2.（省略）

3. それぞれのカスケードは複雑な過程を含み，詳細は専門書に譲る．下記は概略である．
放射線照射：DNA 鎖切断→p 53 活性化→Bax など→ミトコンドリアからのチトクローム C の漏出→カスパーゼの活性化
ツニカマイシン：ゴルジ装置における糖鎖修飾抑制→異常タンパク質が小胞体内に蓄積→小胞体ストレス→（図 2.12 参照）
カルシウムイオノフォア A23187 : リンパ球セルラインなど，特定の細胞株にしか起こらない．ミトコンドリア障害，カルシウム依存性エエンドヌクレアーゼ活性化からアポトーシスに至るという現象が報告されているが，いくつかの説がある．Ca−ATPase 阻害剤 thapsigargin は典型的な小胞体ストレス惹起物質であるが，カルシウムイオンの動態に影響を与える物質であっても，異なる機序であることに注意したい．

3 章

1.（a）例 : テトラサイクリンはカルシウムイオンとキレートすると複合体を形成して吸収が悪くなる．カルシウム剤との同時服用は避ける．

（b）例 : 血液凝固阻害薬のワルファリンは血漿タンパク結合性が 90％以上と高い．血小板凝集抑制作用のある非ステロイド性抗炎症薬の多くもタンパク結合性が高く，この両者の併用によって遊離の濃度が高くなり，出血の危険がある．

（c）多くの例があるが，死亡者を出したケトコナゾール（CYP3A4 阻害）がテルフェナジン（H_1 受容体遮断薬，プロドラッグで CYP3A4 により活性体へ変化）の代謝を阻害し，QT 延長を起こした事例が有名である．

（d）腎臓におけるトランスポーター上での競合の例が多く知られており，古典的な例では有機アニオン輸送体阻害薬のプロベネシドが，同輸送体で排出されるペニシリンの血中濃度維持に用いられた．

2．弱酸性薬物をA, 弱塩基性薬物をBとする．解離型は電荷をもつので非解離型より膜を通過し難い．

a．胃酸酸性中で，Aは非解離型，Bは解離型として存在するので，Aは吸収されやすく，Bはされにくい．ここで胃酸を中和すると，Aの吸収は落ち，Bの吸収は上がる．

b．アルカリ尿中ではAは解離型，Bは非解離型として存在する．Aは再吸収されにくいので排泄が促進され，Bは再吸収されやすいので排泄が遅れる．痛風治療で，尿酸排泄を促進するためクエン酸ナトリウムカリウムで尿をアルカリ化する方法がある．

c．乳汁は血中と等しいかやや酸性であるから，乳汁中ではAは非解離型，Bは解離型のほうが多くなる．大きな差は出ないが，乳汁中のAは血中より少なくなり，Bは多くなる傾向にある．モルヒネなどのアルカロイドは，母体から乳汁中へ移行して乳児に影響が出やすいといわれるが，ほとんどの薬物は乳汁移行すると考えておくべきである．

3．テオフィリン：ホスホジエステラーゼ阻害に基づく気管支拡張が期待できる血中濃度に近い濃度で，中枢のアデノシン受容体を抑制するため，痙攣を惹起する危険性が高い．とくに小児やてんかん患者では痙攣の閾値が低く，治療量でも痙攣を惹起することが臨床で問題となっている．

5−フルオロウラシル：作用機序から，生体とがん細胞の選択毒性がない．がんに対する選択性を出すには，薬物動態的手法以外にない．

ワルファリン：処方意図は，血液凝固阻止による血栓予防であるが，十分な血液凝固阻止をすると出血の危険が出る．もとより主作用と有害作用は同一作用が表裏一体となっている．

ジギタリス：Na,K−ATPase阻害により，Na/Ca−exchangerの働きを変化させて心筋細胞内Caを増加させるため，心筋細胞のイオン動態が乱され，少しでも過剰となると致死的な不整脈を生じる．

4．アマンタジン：A型インフルエンザ治療薬として開発中，インフルエンザに罹患したパーキンソン病患者の症状が改善したため，パーキンソン治療薬とし

ても開発された.

ミノキシジル：K チャネル開口薬という，新規の作用機序をもつ降圧薬として期待のもとに開発されたが成功しなかった．しかし治験中，薄毛の治験者に発毛が見られたため，禿や脱毛抑制の薬として再開発した.

イソニアジド：20 世紀初頭に MAO 阻害薬として開発されたが副作用のために使われず，1950 年代になって，抗結核作用が明らかになり，現在でも第一選択薬となっている.

5. 薬物血中濃度の上昇は CYP3A4 の抑制であろう．しかし経口投与された薬物の血中濃度が大きく上昇し，静脈内注射したときには変化がないことから，抑制された CYP3A4 は肝臓ではなく，消化管に存在するものであろうと考えられる．また，CYP の抑制を起こした成分が数日間消化管内にとどまっているとは考えにくいため，その成分の作用は，基質レベルでの阻害ではなく，CYP3A4 自体を減少させたと考えられる．タンパクを破壊したか，CYP を含む細胞装置ごと破壊したか，CYP 遺伝子発現を停止させたかは，以上のデータからは判断できない.

6. 最も単純な考え方は，DHB は吸収されず，消化管の CYP のみを抑制する．消化管に存在して経口投与された薬物の血中濃度に影響するだけの量がある CYP は 3A4 のみであり，他の CYP の存在は無視できる，というものである.

４章

1. GCP　Good Clinical Practice 臨床試験の実施基準
   GDP　Good Distribution Practice 適正流通基準
   GLP　Good Laboratory Practice　非臨床試験の実施基準
   GMP　Good Manufacturing Practice 製造管理・品質管理の基準
   GPMSP　Good Post-Marketing Surveillance Practice　市販後調査の基準
   GUP　Good Using Practice　適正な使用に関する規範
   ICH　International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use 日米 EU 医薬品規制調和国際会議　（注：harmonisation は harmonization が正しい綴り

と思われるが，PMDA も ICH の本家（http://www.ich.org/home.html）も前者になっている）

SOP　Standard Operating Procedure　標準手順書

TK　Toxicokinetics　トキシコキネティクス

2．以降は省略

5 章

1．（各薬物と薬剤性パーキンソン症候群との関連はどのように考えられるか，というのが題意であり，問題文は不適切であった）

ハロペリドール：ドパミン D_2 拮抗作用をもつ抗精神病薬なので，薬剤性パーキンソン症候群の危険性は高い

メトクロプラミド：ドパミン D_2 拮抗作用をもつ制吐薬なので，薬剤性パーキンソン症候群の危険性は高い

ブロモクリプチン：ドパミン D_2 刺激作用をもつパーキンソン病治療薬なので，薬剤性パーキンソン症候群を発症することはない．また，薬剤性パーキンソン症候群の治療薬としては不適切である．

レセルピン：ドパミンを含むモノアミンを枯渇させるため，薬剤性パーキンソン症候群の危険性は高い

レボドパ：ドパミン前駆体としてのパーキンソン病治療薬なので，薬剤性パーキンソン症候群を発症することはない．また，薬剤性パーキンソン症候群の治療薬としては不適切である．

ロテノン：ミトコンドリア障害性をもち，ドパミン神経障害を起こすので薬剤性（中毒性）パーキンソン症候群の危険性は高い

MPTP：ロテノンと同様だが，ドパミン神経に対する選択性が高い（本文参照）

トリヘキシフェニジル：中枢性抗コリン薬としてのパーキンソン病治療薬なので，薬剤性パーキンソン症候群を発症することはない．また，薬剤性パーキンソン症候群の治療は，原因薬の中止が第一であるが，中止後の補助薬として適切である．

アマンタジン：ドパミン放出促進作用のあるパーキンソン病治療薬なので，薬剤性パーキンソン症候群を発症することはない．また，薬剤性パーキンソン症候群の治療は，原因薬の中止が第一であるが，中止後の補助薬として適切である．

2.（略）

3.（略）

4. トラスツズマブなど，ヒト抗原（Her2）に対する特異的抗体をヒト化したバイオ医薬品に共通する問題であるが，動物を用いて毒性試験を行う場合に二つの大きな問題がある．一つは，薬理学上の特異的ターゲットが動物には存在しないこと，もう一つは，ヒトでの抗原性を避けた結果，動物では抗原性が高く，抗体が産生されてしまうことである．結果的に，動物による毒性試験は，ヒトと余りに違うことが最初から明らかであり，施行する合理性がない．ヒト細胞の培養系を用いた試験も，*vivo* と *vitro* の差が大きく困難であり，特にトラスツズマブの最大の問題は心毒性なので，実験系の構築ができない（iPS 細胞が期待されているが）．実際製薬会社は，Her2 に対応する動物の EGF 受容体に対する抗体をわざわざ作製して，毒性発現機序解析をしなければならなかった．

5. 嘔吐抑制（$5HT_3$ 受容体拮抗）　オンダンセトロン
嘔吐抑制（H_1 受容体拮抗）　ジフェンヒドラミン
嘔吐抑制（D_2 受容体拮抗）　ドンペリドン　メトクロプラミド
催吐（D_2 受容体刺激）　ブロモクリプチン　アポモルヒネ
催吐（CTZ 刺激）　ジギトキシン
催吐（消化管刺激）　硫酸銅　シスプラチン　エメチン

6. そもそもイリノテカンは注射剤で開発され，点滴静注されている．90 ページにあるように，肝臓で代謝されて活性体になり，腸管循環するため，消化管に常に接触することになることが問題であった．経口投与が問題なのではない．

7. 少なくとも二つの大きなハードルがある．一つは，遺伝子 X のヒトのオルソログ（X’とする）が，同様の応答を示すか否かである．人体実験はできないので，培養ヒト細胞を用いる以外にないが，ラットにおける肝臓病変の発生率は低いので, ラット肝細胞で遺伝子 X の mRNA が上昇するかどうかすらあやしいが，これが再現できたとしても，その条件下，培養ヒト細胞における遺伝子 X’の上昇を示さねばならない．これがクリアされても，二つ目の問題がある．通常，よほどのことがない限り，バイオプシーでの検査は行われない．肝臓における X’mRNA の上昇がどんなに優れたマーカーであっても，これを病変予防のためのマーカーとするのは，バイオプシーが必要となるため，現実には困難であろう．これは難しい問題であるが，各自解決法を考えてみよう．

8. 本文 101 ページ参照．

9. 単純に考えると，アルコールデヒドロゲナーゼによって毒性物質が産生されるのだから，ゾーン 1 にアルコールデヒドロゲナーゼの活性が高いと答えるところであるが，実際は CYP と同様にゾーン 1 から 3 にかけて活性が高くなっている．アクロレインの毒性発現に酸化ストレスが関与しており，酸素濃度の高いゾーン 1 に障害が起きるという仮説は，勿論合理的である．現在のところ，アリルアルコール（アクロレイン）の毒性は，グルタチオン抱合による防御に最も大きく依存しており，グルタチオンと GST が低いゾーン 1 に傷害が発生するとの考えが主流である．

10. アレルギー性皮膚炎は，アレルギー反応が皮膚に現れたもの．光アレルギー皮膚炎は，光によって活性化された物質がハプテンとなって抗原性を獲得した結果, 光があたった皮膚でアレルギー反応がおこったもの. 光毒性皮膚炎は, 母化合物の毒性は低いが，光化学反応によって変化した化合物に強い毒性がある場合，光にあたった皮膚に障害がおこったものである．

11. 各自論じてほしいが,「特定の医薬品で起こるわけではない」「OTC 薬でも起こる」「早期発見が必須」「初発が湿疹なので外観から発見可能」などの要素は入れ込むこと．

６章

1．アレルギー性肝炎なので，抗原抗体反応は肝臓で起きている．X は低分子なのでそれ自体が抗原となるとは考えにくく，ハプテンとしてタンパク結合した結果，抗原性を獲得したと考えられる．X 自体がタンパク結合性をもてば，いかなる場所でも抗原抗体反応が生ずる可能性があるので，もっとも高い可能性としては，肝臓で代謝されてタンパク結合性をもつものに変化したことが考えられる．これで，服用時に肝臓代謝されて抗原が生成されるため，肝臓でアレルギー反応が起こることが理解できる．

2. 前問と同じ考え方で, Y がハプテンとして働いたと予想できる. この場合は，太陽にあたった部分がひどいとのことなので，光化学反応によりタンパク結合性をもつ化合物に変化したと考えるのが合理的である．臨床上は，光毒性と光アレルギーが混在している場合が多いようである．

3．*in vitro* の試験では，代謝物の細胞毒性は検出できない．したがって，Z の代謝物に細増殖抑制作用がある可能性が一つ．二つ目は，Z 自体がハプテンとしてアレルギー性の顆粒球減少症を惹起した可能性．三つ目は，Z の代謝物がハプテンとなった場合である．それぞれ実例があるので，各自調べてみよう．

７章

1．（省略）

2．（構造式省略）

レボドパ：芳香族アミノ酸トランスポーターに認識されて中枢に入り，ドパミンデカルボキシラーゼ（DDC）によりドパミンに変化して作用する．ドパミン不足によるパーキンソン症候群に奏効するが，その生理作用から，ジスキネジア，吐き気，幻覚などが避けられない．また，消化管において DDC が作用してしまうと，末梢でのドパミン作用（下記）が発揮される．

ドパミン：末梢投与では血液脳関門を通過しないので中枢作用は出ない．臨床的には急性循環不全時に静脈内投与されるが，レボドパ投与時の末梢性ドパミン作用として，消化管運動抑制による便秘や化学受容器引金帯の D_2 受容体刺激による嘔吐が顕著である．

ノルアドレナリン，アドレナリン：カテコール環をもつために中枢には入ら

ない．末梢作用として各臓器のα，β受容体刺激作用が現れる．

アンフェタミン，メタンフェタミン：フェニルエチルアミンなので中枢に容易に入り，覚せい剤としての作用を示す．メタンフェタミンのほうが脂溶性が高いのでより中枢作用が強い．末梢の交感神経系に対しても，中枢のカテコラミン神経と同様の間接的促進作用を示す．

チラミン：フェニルエチルアミン誘導体であるがベンゼン環にヒドロキシ基をもつために中枢に入らず，末梢で交感神経系に対する間接作用（ノルアドレナリン遊離作用）を示す．発酵食品に多く含まれるが，通常は消化管のモノアミン酸化酵素で分解されるので問題は少ない．

8 章

1．通常突然変異は確率が非常に低い．ここで菌 20 万に一つの割合で起きる突然変異を検出することを考える．突然変異の結果を検出するのに，色の変化や生死のように，一目で判定する指標が便利である．その一つが，栄養要求性である．A：変異によって，その培地では生育できなくなる　B：変異によって，通常は生育できない菌が生育できるようになる，の二つのパターンがある．　さて，100 万匹の菌に対して，突然変異を誘発したとすると，A では 95 万匹が生き残り，B では 5 匹が生き残る．これらをプレートにまいてコロニーを計測するが, A はコントロール 100 万と処置群 95 万を比較しなければならない. 一方, B はコントロール 0 と処置群 5 を比較すればよく，手間と感度は大きく違う．このようなやり方はマウスリンフォーマアッセイ（8−2−1）などにも応用されている，一般的な戦術なので慣れておこう．

2〜4．（省略）

9 章

1〜3．（省略）

4．多くのパターンがあるが，代表的なものを挙げた

1）その毒のターゲットが非感受性に変異している（例：フグ毒とナトリウムチャネル）

2）その毒を不活性な状態で貯蔵している（例：蛇の血液毒）
3）その毒を血流から完全に隔離している（例：ズグロモリモズ，羽に蓄積）
4）その毒のターゲットが生体内に存在しない（例：多くの植物毒）

10 章

1．（省略）

2．活性炭はある範囲の分子量をもつ有機化合物を非選択的に吸着する．したがって，毒性物質のみでなく栄養物も吸着・排出してしまうため，長期連用では栄養失調を起こす．

3．胃の形を思い浮かべてみよう．自分からみて左側が胃底部で左から右に湾曲している．右側臥位をとると，幽門（胃の出口）が真下を向いてしまう．胃洗浄は，胃中に洗浄液を入れては吸い取るという操作を繰り返すので，胃排出が起きる状態であると，胃中の毒物を洗浄液で十二指腸に押し込んでしまうことになる．そこで，なるべく胃内容物が流れ出さないように，反対向きで行う．

4．一般に中枢作用薬は脂溶性が高いので分布容積が大きく，血中に存在する割合が小さい．それに加えてタンパク質結合率が高いと，非結合型しか除けないので透析効率が落ちる．ベンゾジアゼピン，クロルプロマジン，三環系抗うつ薬は分布容積，タンパク質結合率の両方とも大きく，とくにクロルプロマジンは分布容積 21 L/kg，タンパク質結合率 98％と極端に大きく，まったく透析不能である．強心配糖体ジゴキシンの場合，分布容積は 5～8 L/kg，タンパク質結合率 25％とそれほどでもないが，分子量が 781 と大きいので，透析で除き難い．

5．薬物のタンパク質結合率が高い場合，尿中排泄が遅く，透析によっても血中から除くことができないため，薬物の消失はもっぱら肝臓による代謝に頼るしかない．しかし肝機能が低下しているとこれも期待できないため，急速に血中の毒物を除くためには血漿交換しか方法は残されていない．

11 章および 12 章

（調査・考察問題につき省略）