

ベーシック薬学教科書シリーズ『薬物動態学』章末問題解答 4 章

1. 活性代謝物とプロドラッグの違いを説明し、それぞれの代表例をあげよ。

【解答】多くの薬物は代謝されると生物活性を失うが、代謝物が生物活性をもち、代謝される前の物質より生物活性が強い場合もあり、活性代謝物と呼ばれる。代表例には、コデインリン酸塩水和物の活性代謝物であるモルヒネやモルヒネ6-グルクロニドがある。

一方、プロドラッグとは、薬物分子を化学的に修飾した誘導体で、化合物自体は生物活性を示さず、体内で酵素的および化学的な変化を受けて、生物活性をもつ元の薬物分子に復元することにより薬効を発揮するように設計された化合物である。代表例には、5-FUのプロドラッグであるテガフル、カルモフル、ドキシフルリジンがある。

2. 薬物代謝に関して、正しい記述を選べ。

- a. エタノールは、シトクロムP450によってのみ代謝される。
- b. 腸内細菌は、薬物の抱合代謝をおもに行う。
- c. 肝臓組織ホモジネートを遠心分画すると、ミクロソーム画分の代謝活性が最も高い。
- d. 代謝産物が発がん性などの毒性を示す場合がある。

【解答】c, d

- a. エタノールの代謝分解には、シトクロム P450 以外に、アルコール脱水素酵素などが関与する。
- b. 腸内細菌は、薬物の還元と加水分解をおもに行う。

3. 肝クリアランスについて、正しい記述を選べ。

- a. 肝血流量が増えると、肝固有クリアランスは上昇する。
- b. 肝抽出率の高い薬物ほど、肝クリアランスは肝血流の影響を受けやすい。
- c. 肝固有クリアランスは、肝疾患時には低下しやすい。
- d. 肝クリアランスは、肝臓での薬物処理速度を肝臓内非結合型薬物濃度で除したものである。

【解答】b, c

- a. 肝固有クリアランスは、肝血流量に依存しない固有のパラメータである。
- d. 肝臓での薬物処理速度を肝臓内非結合型薬物濃度で除したものは、肝固有クリアランスである。

4. 消化管粘膜および肝臓において初回通過効果を受ける薬物 200 mg を患者に経口投与したところ、消化管粘膜で粘膜透過量の 70% が代謝を免れ、門脈に流入した薬物量の 40% が代謝を受けた。なお、消化管における吸収率は 90% であった。全身循環に到達した薬物量を計算せよ。

【解答】バイオアベイラビリティ = 吸収率 × 小腸上皮細胞での初回通過率 × 肝臓で

の初回通過率 = $0.9 \times 0.7 \times (1 - 0.4) = 0.378$

全身循環に到達した量 = 投与量 × バイオアベイラビリティ = $200 \times 0.378 = 75.6 \text{ mg}$

5. シトクロム P450 に関する文章中の () 内に、適切な語句や医薬品名を入れよ。

シトクロム P450 は、その活性中心である鉄原子と (a) が結合した複合体が、450 nm で極大吸収を示す。シトクロム P450 には多くの分子種があるが、約 3 分の 1 の医薬品の代謝に関与する分子種である (b) の肝臓内存在量が最も多く、(c) や肺にも存在する。シトクロム P450 の基質特異性が低いため、酵素阻害を受けやすく、(d) 環を有するシメチジンの阻害効果は強い。一方、シトクロム P450 はさまざまな物質により酵素誘導され、抗生物質である (e) は自己の代謝を促進する自己誘導を起こすことが知られている。

【解答】 a. 一酸化炭素 b. 3A4 c. 小腸上皮 d. イミダゾール e. リファンピシン

6. 年齢による薬物代謝の変動に関して、正しい記述を選べ。

- a. 新生児期における肝臓のグルクロロン酸抱合代謝活性はきわめて低く、これが黄疸の発症に関係している。
- b. 小児期の酸化的代謝能力は、成人と比較してはるかに低い。
- c. 高齢者では、喫煙や飲酒など嗜好の違いにより、薬物代謝活性の個人差が大きい。
- d. 高齢者における抱合代謝は、加齢による影響を受けやすい。

【解答】 a, c

- b. 小児期の酸化的代謝能力は、一般に成人と比較して高い。
- d. 高齢者における抱合代謝は、 UDP-グルクロン酸転移酵素など加齢による影響を受けにくい。

7. 肝臓の *N*-アセチル化酵素の遺伝子発現に、大きな個人差が見られるものはどれか。

- a. オメプラゾール b. エタノール c. スバルテイン d. イソニアジド e. デブリソキン

【解答】 d

肝臓の *N*-アセチル化酵素の遺伝子発現に、大きな個人差があるために、イソニアジドのアセチル化反応速度が速い群と遅い群が存在する。

8. 肝硬変時に体内動態が大きく変化すると考えられる薬物はどれか。

- a. バンコマイシン塩酸塩 b. プロプラノロール塩酸塩 c. ゲンタマイシン硫酸塩 d. フロセミド e. ジゴキシン

【解答】 b

肝硬変時は、肝血流が低下し、血流依存型のプロプラノロール塩酸塩の体内動態は大きく変化すると予測される。プロプラノロール塩酸塩以外は、腎排泄型薬物で

ある。