

Q70 ノルアドレナリン, アドレナリン, イソプレナリンの薬理作用

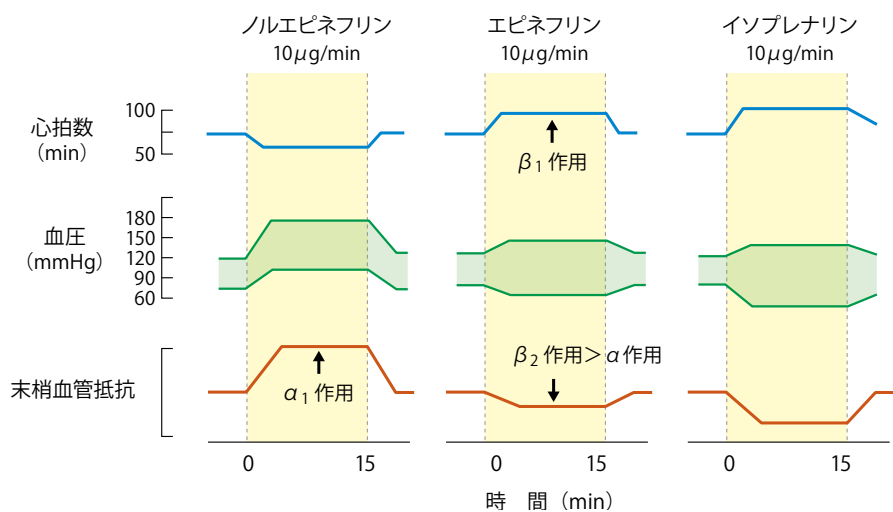
●ノルアドレナリンは α 作用と β_1 作用があり, アドレナリンは $\alpha \cdot \beta$ 作用ともに強く, イソプレナリンは β 作用が強い。

◆ノルアドレナリン; NAd, アドレナリン; Ad, イソプレナリン; Iso (イソプロテレノール, 合成化合物) は代表的なカテコラミン類で, いずれもアドレナリン受容体に直接作用して効果を示すが, 受容体に対する選択性は異なる。NAd は α に加え β_1 作用も示すが, β_2 作用は弱い。Ad は α, β 作用(β_1, β_2)ともに強い。Iso は β 作用(β_1, β_2)の選択性, 力価とも最も強い。受容体ごとの力価は次のようになる。

α_1, α_2 :	Ad \geq NAd \gg Iso
β_1 :	Iso $>$ Ad = NAd
β_2 :	Iso \geq Ad \gg NAd

- ◆静脈注射した場合, NAd は α_1 作用により血管が収縮し収縮期圧, 拡張期圧ともに上昇し, また迷走神経を介する反射により心拍数が減少する。
- ◆Ad, Iso では β_2 作用により骨格筋や内臓の血管が拡張し末梢血管抵抗が減少するため, 拡張期圧が低下し, また β_1 作用により心拍数の増加と収縮期圧の軽度上昇(Ad では α 作用も加わる)が生じる。Ad, Iso は β_2 作用により強い気管支拡張作用やグリコーゲン分解による血糖上昇などの代謝作用を示す。
- ◆Ad, NAd は神経終末に取り込まれるほか, モノアミン酸化酵素(MAO), カテコール-O-メチルトランスフェラーゼ(COMT)により代謝, 不活性化される。
- ◆臨床応用: ショック, 急性低血圧の血圧維持(NAd, Ad), 心ブロックなどの心機能低下(Ad, Iso), 気管支喘息(Ad, Iso), 局所麻酔薬に添加(Ad は血管収縮により吸収を遅らせ, 麻酔薬の作用を延長させる), 散瞳剤(Ad)。

カテコラミン類静注の循環系に及ぼす効果 (Goodman & Gilman, 1996 より改変)



Q71 α, β 受容体選択的作動薬とその臨床応用

- α_1 ; 昇圧薬, α_2 ; 降圧薬。
- β_1 ; 心原性ショック治療薬, β_2 ; 気管支喘息治療薬。

- ◆アドレナリン受容体の各サブタイプに特異的な薬理作用のみを得るため, 各サブタイプに選択的な作動薬が多数合成されている。
- ◆ α_1 作動薬: フェニレフリン, ミドドリンは昇圧薬として用いられ, 血管収縮による昇圧作用を示し, 持続時間が長い。フェニレフリンの点眼は散瞳薬(瞳孔散大筋収縮)として, ナファゾリンの点鼻, 点眼は鼻充血, 結膜充血の除去を目的に使用される。
- ◆ α_2 作動薬: クロニジン, メチルドパ。降圧薬として用いられ, 主として中枢 α_2 受容体を刺激して交感神経機能を抑制する。交感神経終末のシナプス前 α_2 受容体刺激によるノルアドレナリン遊離抑制も関与する。
- ◆ β_1 作動薬: ドブタミン。心原性ショック時の循環動態の維持に用いられる。心臓の β_1 受容体を刺激し, 心拍数と心拍出量を増加させ, 平均血圧も上昇する。
- ◆ β_2 作動薬: サルブタモール, フェノテロール, プロカテロール, 長時間作用型のサルメテロール, ツロブテロール, ホルモテロールなど。気管支喘息治療薬として用いられる。 β_2 受容体を比較的选择的に刺激して気管支拡張作用を示すが, 心悸亢進などの心刺激による副作用もまれならず認められる。リトドリンは子宮筋の弛緩作用により早産予防に用いられる。
- ◆ β_3 作動薬: ミラベクロンは膀胱平滑筋の β_3 受容体に作用して膀胱を弛緩させる。過活動性膀胱による尿意切迫感, 頻尿や失禁に用いられる。

α, β 受容体サブタイプの主な機能と選択的作動薬

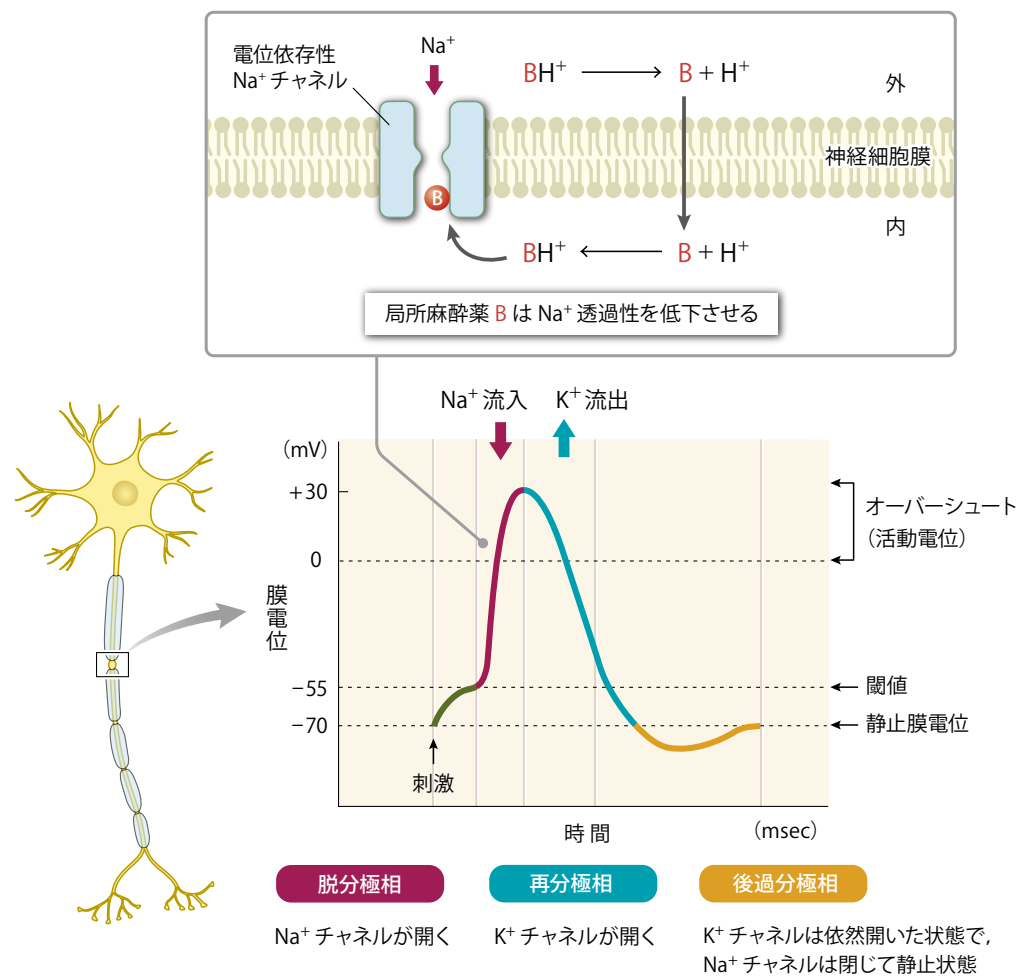
受容体	主な機能	選択的作動薬	
		薬物名	臨床適用
α_1	血管収縮, 散瞳	フェニレフリン	昇圧薬
α_2	ノルアドレナリンの遊離抑制 交感神経中枢抑制	クロニジン メチルドパ	降圧薬
β_1	心機能亢進	ドブタミン	心原性ショックの循環管理
β_2	気管支拡張 血管拡張 グリコーゲン分解	サルブタモール プロカテロール サルメテロールなど	気管支喘息治療薬
	子宮筋弛緩	リトドリン	子宮弛緩薬
β_3	膀胱平滑筋弛緩	ミラベクロン	過活動性膀胱治療薬

←参考① ドパミンとエフェドリン

ドパミンは腎血管や内臓血管の末梢型ドパミン受容体に作用し血管を拡張させるとともに, α, β 受容体へも直接作用して血管を収縮, 心収縮力を増加させる。そのため乏尿を伴わない昇圧薬として, ショック時にしばしば用いられる。漢方薬の麻黄に含まれるエフェドリンは, 神経終末からのNAd遊離作用に加え α, β 受容体への直接作用を持つ。作用時間が長いので, 気管支喘息の予防と持続的治療に用いる。中枢興奮作用がある。

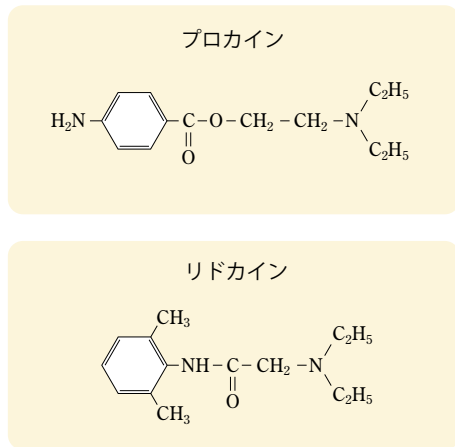
Q82 末梢神経の興奮伝導と局所麻酔薬の作用機序

- 局所麻酔薬は神経線維の Na⁺ 透過性を低下させ、活動電位の発生を抑制する。
- ◆神経線維は活動電位の伝播により興奮を伝導している。活動電位は細胞膜の Na⁺ 透過性亢進により生じ、Na⁺ 透過性低下と K⁺ 透過性亢進により再分極する。
- ◆局所麻酔薬 (B) は生理的 pH 下では [B + H₂O ⇌ BH⁺ + OH⁻] のようにイオン型と非イオン型が共存している。イオン型は神経細胞膜を通過できない。神経細胞外の非イオン型は、細胞膜を通過して細胞内でイオン型となり、細胞の内側から膜の Na⁺ チャンネルに直接作用し、チャンネルの活性化による透過性亢進を抑制する。酸性の部位 (炎症部位や胃) では細胞外のイオン型が増え、非イオン型が減るため、効果が弱まる。
- ◆局所麻酔薬は上記のような機序で、静止膜電位にあまり影響を与えずに、主に Na⁺ 透過性亢進を低下させることで活動電位の発生を抑制し、興奮伝導を遮断する。一般に知覚神経などの細い神経線維 (痛覚→温覚→触覚の順) のほうが、運動神経のような太い神経線維よりも遮断されやすい。



Q83 局所麻酔薬 (エステル型とアミド型の比較)

- エステル型はプロカイン、アミド型はリドカインが代表。
- ◆大部分の局所麻酔薬は疎水性の芳香族、アルキル鎖、親水性のアミノ基からなる。前2者の結合が①エステル結合のものを**エステル型局所麻酔薬**、②アミド結合のものを**アミド型局所麻酔薬**という。
- ◆エステル型は血漿中のコリンエステラーゼで速やかに分解され、アミド型は肝臓の酸化酵素で代謝される。アナフィラキシー反応はまれであるが、エステル型に起こりやすい。
- ◆**コカイン**：局所麻酔薬の原型であるが、強い中枢興奮作用、血管収縮作用 (他のほとんどの薬物は血管拡張作用) があり、また嗜癖を生じるためほとんど使用されない。
- ◆**プロカイン**：表面麻酔作用は弱い。血中への吸収、代謝が早いため、持続時間は短い。抗不整脈薬のプロカインアミドはエステル結合をアミド結合に変えたものである。
- ◆**リドカイン**：プロカインに比べ速効性かつ持続性で、効力は2倍。最も広く用いられる。心筋の興奮性を抑制するため、抗不整脈薬としても繁用される。



局所麻酔薬の効果の比較

	エステル型				アミド型				
	コカイン	プロカイン	テトラカイン	アミノ安息香酸エチル	ジブカイン	リドカイン	メピバカイン	プビバカイン	オキセサゼイン
効力*	2~3	1	10		15	2	2	8	
毒性*	4	1	10		10~15	1	1	8	
表面麻酔	●		●	●	●	●			●
浸潤麻酔		●	●		●	●	●		
神経ブロック		●	●			●	●	●	
硬膜外麻酔		●	●		●	●	●	●	
脊椎麻酔		●	●					●	
作用発現	早	中	遅		遅	早	早	中	
持続時間	短	短	長		長	中	中	最長	
浸透性	良 (粘膜)	中	中		悪い	最良	良	中	
その他	中枢興奮 血管収縮			酸性下で有効**	最強	抗不整脈作用 (+)	血管収縮		酸性下で有効**

* プロカインを1としたときの効力、毒性 ** 内服で胃炎、胃潰瘍などによる疼痛、嘔吐に用いる

Q87 ジギタリスの電気生理学的作用

- ジギタリスは迷走神経系を興奮させ、徐脈を起こす。
- ジギタリスは心筋に対しては興奮性、自動性を亢進させるが、刺激伝導系に対しては抑制する。

①迷走神経系に対する興奮作用

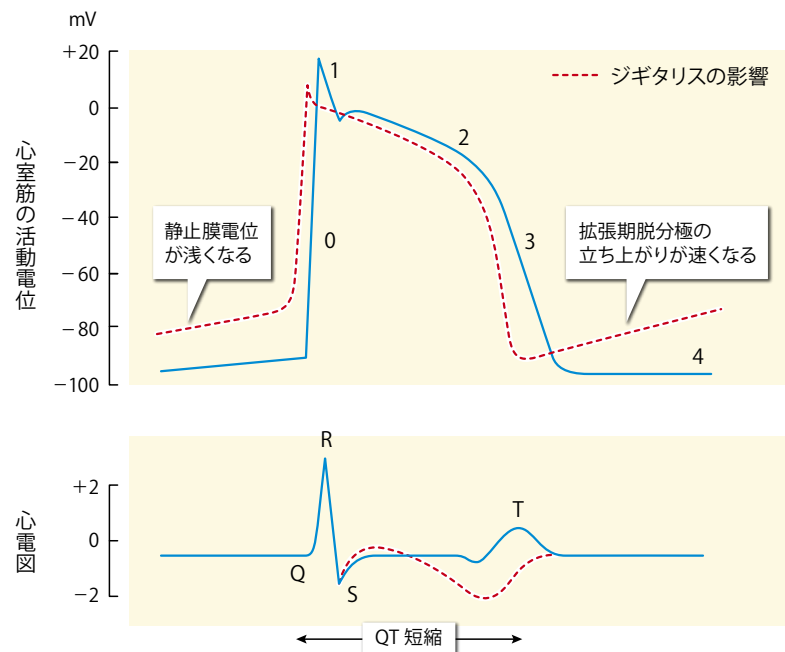
心臓ペースメーカー細胞の迷走神経ないしアセチルコリンに対する感受性を増大させる。また、頸動脈洞および大動脈弓の圧受容器の閾値を下げる。これら圧受容器からの求心性インパルスは延髄で迷走神経の緊張を高め、交感神経の緊張を低下させる。これにより陰性変時作用（徐脈作用）が発現する。

②心筋興奮性、自動性の増加作用

ジギタリスの大量投与で洞結節以外の下位中枢の静止電位は減少し、かつ拡張期脱分極（第4相）速度は速くなり、遅延性後脱分極も出現し、心室性期外収縮、心室性頻拍を起こしやすくなる。前者は心筋の興奮性、後者は自動能の亢進に相当する。房室ブロックを伴った心房性頻拍はジギタリス中毒の1つの現れである。

③刺激伝導系に対する抑制作用

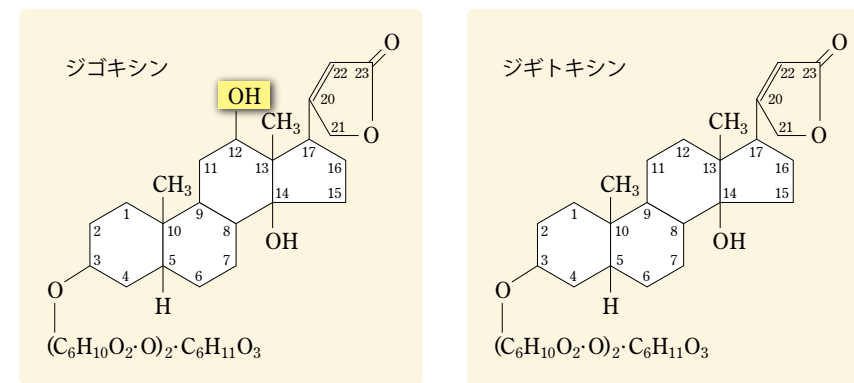
刺激伝導系の興奮伝導を遅くし、不応期を延長させる。房室結節に作用し、房室間伝導速度を遅くする陰性変伝導作用を示す（心電図ではPQ時間の延長）。大量では房室ブロックを起こす。しかし、心房筋、心室筋に対しては活動電位の持続時間を短縮し、不応期を短縮させる（QT時間の短縮）。



Q88 ジゴキシンのジギトキシンの薬物動態の違い

- 両ジギタリス薬は、ステロイド核に結合しているC₁₂位のOH基の有無により、その薬物動態がかなり異なる。
- ジゴキシンのほうが極性が大き、水溶性である。

- ◆ジギタリスの構造中、強心作用の発現に重要なものは、①ステロイド核のC₁₃とC₁₄における2つの環のcis型結合、②C₁₇のラクトン環の二重結合、③C₁₄のOH基、④C₃の位置に糖が付いていること、などである。
- ◆ジギタリス薬はステロイド核に結合しているOH基の数により極性が決まり、数が多いほど極性が大きで水溶性である。



- ◆ジギトキシンは吸収が非常に良く、ジゴキシンは製剤により吸収が異なりジギトキシンに比べ吸収は悪い。ジギトキシンはアルブミンに強固に結合するが、ジゴキシンの結合率は25%と低い。ジゴキシンは心筋によく分布するが、ジギトキシンは他の臓器に比較して心筋への親和性は低い。
- ◆ジギトキシンは大部分が肝臓で代謝され、その25%が腸肝循環する。一方、ジゴキシンは肝臓で代謝されず、ごくわずかしか腸肝循環しない。ジゴキシンは約85%が未変化のまま腎臓から排泄されるが、ジギトキシンは約30%のみである。

強心配糖体の薬物動態値

	生体利用率 (吸収)	蛋白結合 (Alb)	肝での代謝	腸肝循環	半減期	未変化体 排泄率	体内からの 消失
ジギトキシン	90～100%	95%	61%	25%	約6日	31%	遅い
ジゴキシシン	60～85%	25%	ほとんどなし	5%	1.6日	86%	早い

Q104 降圧薬の種類と特徴

- 代表的な降圧薬は、利尿薬、血管拡張薬、交感神経抑制薬、レニン-アンジオテンシン系抑制薬。
- 積極的適応がない場合の高血圧に対して最初に投与すべき降圧薬は、Ca拮抗薬、ARB、ACE阻害薬、利尿薬の中から選ぶ。

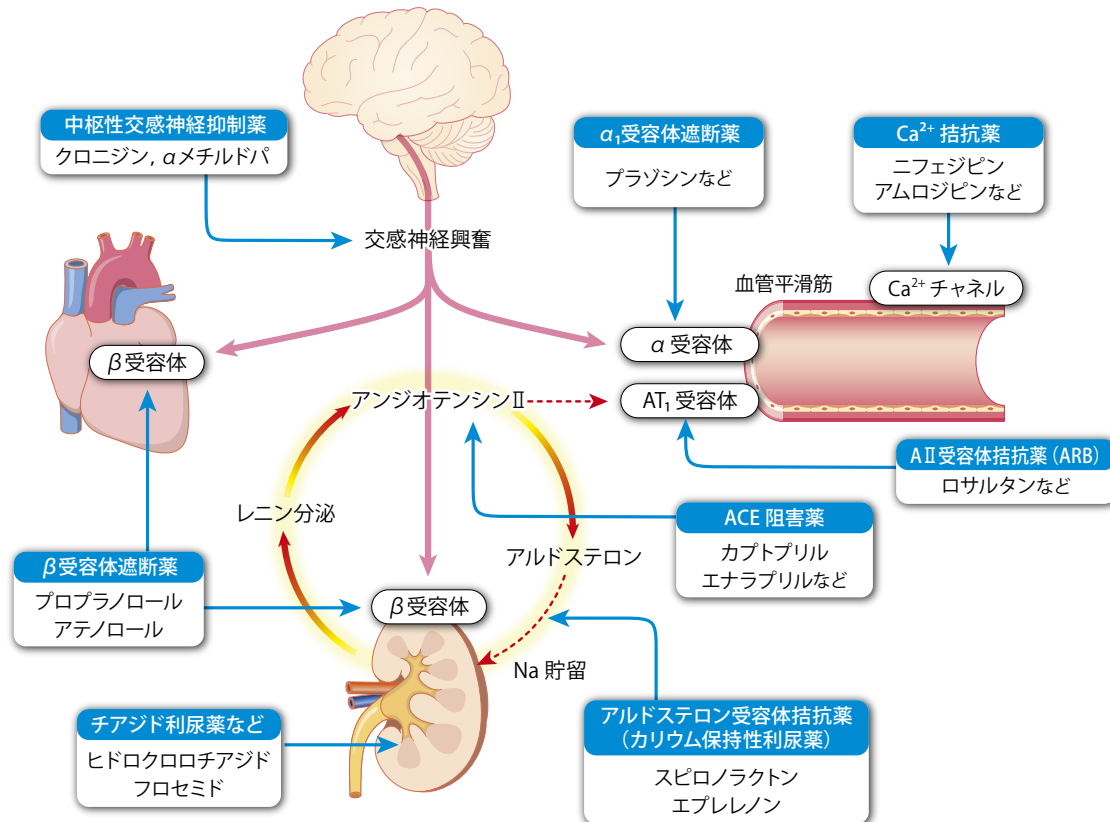
① 降圧利尿薬

チアジド(サイアザイド)系利尿薬、ループ利尿薬、カリウム保持性利尿薬。ナトリウム利尿により循環血漿量の減少、心拍出量の低下、末梢血管抵抗の減少が起こり血圧が低下すると考えられる。また、長期投与で血管の反応性の低下が起こり、末梢血管抵抗が低下する。以前から降圧薬の第一選択薬として使用されていたが、最近では種々の有害作用(☞Q108)のため、少量を他の降圧薬に併用して用いるようになった。

☞Q157, Q159

② 血管拡張薬

ヒドララジン、Ca拮抗薬など。ヒドララジンは細動脈平滑筋を直接弛緩する。その作用機序はEDRF、硝酸化合物と同様にNOによるとの考えがある。Ca拮抗薬は細胞外Ca²⁺イオンの流入に関わる電位依存性L型Caチャンネルを阻害し、血管平滑筋を弛緩させ、末梢血管抵抗を減じて降圧作用を発揮する。Ca拮抗薬が第一選択薬として使用される。



③ 交感神経抑制薬

- ① アドレナリン受容体遮断薬 (α 遮断薬, β 遮断薬, $\alpha \cdot \beta$ 遮断薬), ② 交感神経節後遮断薬 (交感神経末梢遮断薬; グアネチジン, アドレナリン枯渇薬; レセルピン), ③ 自律神経節遮断薬 (トリメタファン), ④ 中枢神経作用薬 (クロニジン) など。

☞Q105

④ レニン-アンジオテンシン系抑制薬

- ① アンジオテンシン変換酵素阻害薬 (ACE阻害薬; カプトプリル), ② アンジオテンシンII受容体拮抗薬, ③ β 遮断薬 (プロプラノロール), ④ 利尿薬 (スピロラクソン) など。これらのうちACE阻害薬, アンジオテンシンII受容体拮抗薬 (ARB) が第一選択薬として使用される。☞Q107

Q105 交感神経抑制薬の作用点

- 作用点は α , β 受容体, 節後神経末梢部, 交感神経節, 中枢神経系。

① アドレナリン受容体遮断薬

プラゾシンは α_1 受容体に拮抗することにより末梢動脈を拡張させ、降圧作用を現す。初回投与時、高用量でfirst dose phenomenonと呼ばれる急激な降圧、失神が起こることがあるので、初回は低用量から徐々に増量する。 β 遮断薬のprototypeとしてプロプラノロールが代表的である。プロプラノロールは $\beta_1 \cdot \beta_2$ 受容体をともに遮断するが、アテノロールは β_1 受容体を比較的選択的に遮断する。これらの降圧機序の詳細は不明であるが、心拍出量の減少、血漿レニン分泌の抑制、交感神経シナプス前 β 受容体遮断によるノルアドレナリンの遊離抑制などが考えられている。ラベタロールは4種の立体異性体の等量混合物で、異性体の1つはプラゾシン様の α_1 遮断薬、他の1つはピンドロール様の β 遮断薬であり、 $\alpha \cdot \beta$ 受容体をともに遮断する。

② 交感神経節後神経遮断薬

グアネチジン、ベタニジンは交感神経終末に取り込まれ、神経終末の膜の性質を変化させ、興奮伝達を遮断する。レセルピンは交感神経終末においてノルアドレナリン貯留顆粒に作用し、その取り込みを阻止し、ノルアドレナリンを枯渇させる。有害作用としてグアネチジンは射精不全、下痢など、レセルピンは抑うつ、鼻閉、下痢、胃潰瘍などを起こす。グアネチジンを三環系抗うつ薬と併用すると、グアネチジンの降圧効果が減少する。

③ 自律神経節遮断薬

トリメタファンは自律神経節後線維の受容体に作用し、アセチルコリンのニコチン様作用と競合して伝達を遮断する。

④ 中枢神経作用薬

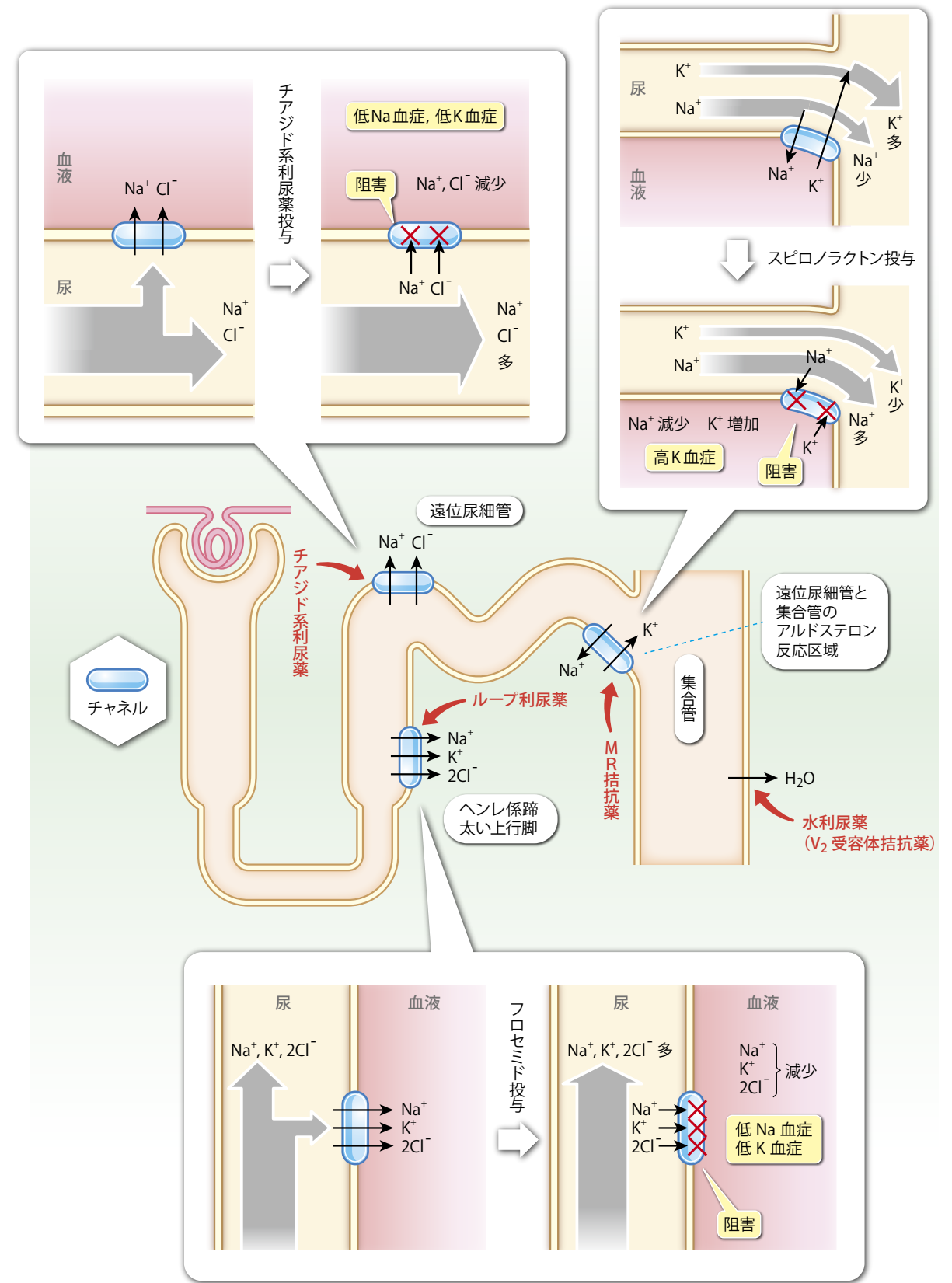
クロニジンは α_2 作用薬で、中枢性に働いて降圧作用を現す。副作用として鎮静と口渇を起こし、また突然の中止で急性の血圧上昇が起こる。

Q157 ループ利尿薬はなぜ高天井(high-ceiling)利尿薬と呼ばれるのか?

- ループ利尿薬は投与量の増加に伴い際限なく利尿作用を現す強力な利尿薬である。
- ◆ループ利尿薬(フロセミド, ブメタニド, エタクリン酸など)は, ヘンレ上行脚膨大部で電解質(Na, Cl)の再吸収を強力に抑制し, 強力な利尿作用を示す。臨床において, 浮腫, 腹水, うっ血性心不全, 腎不全, 急性肺水腫などに対して繁用されている。投与されたこれら薬物は血流により腎臓に運ばれ, 近位尿細管で尿細管分泌(☞Q158)により尿細管腔に入り, 作用部位であるヘンレ上行脚の膨大部へ運ばれ作用を発現する。つまり, 糸球体濾過機能が低下している場合でも十分利尿作用を発揮できるのである。
- ◆ループ利尿薬の薬理作用は, そのほとんどが上述のNa, Clの再吸収抑制であるが, フロセミド, ブメタニドは腎臓におけるプロスタグランジン生合成作用も持つ。プロスタグランジンは腎血管を拡張させ腎血流量を増やし, 浸透圧物質の洗い流し現象(☞Q155)を起こす。その結果, 腎髄質の浸透圧を下げ, 尿の濃縮を起こりにくくし, 利尿をつける。また, 弱い炭酸脱水酵素阻害作用も有している。
- ◆このような強力な利尿作用を持つ一方, ループ利尿薬は副作用として急性の電解質喪失を起こしやすく, 特に**低カリウム血症**が頻発する。また, 内リンパの電解質の変動により聴覚障害を起こすことがあるので, アミノ配糖体系抗生物質との併用には注意を要する。

Q158 近位尿細管における薬物の輸送

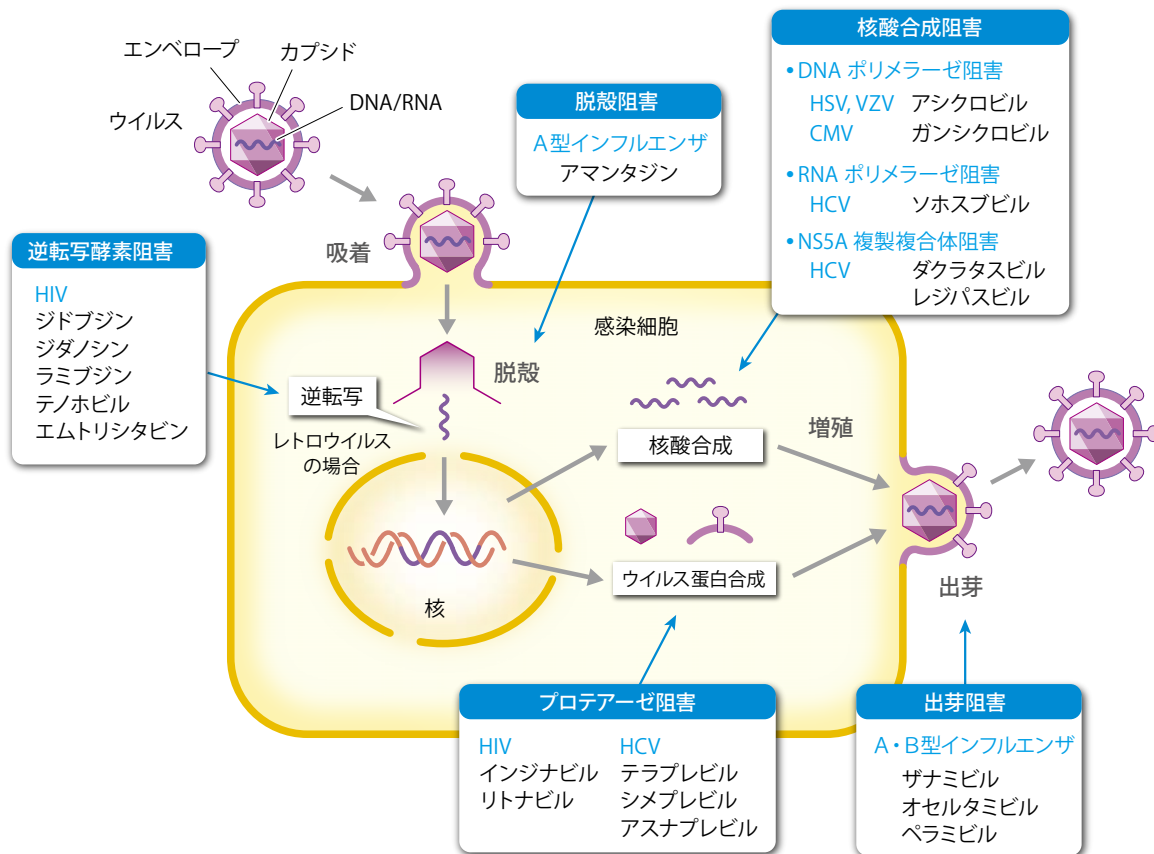
- 利尿薬のいくつかは近位尿細管における分泌(能動輸送)により血液から尿細管内に移行し, 各作用部位に運ばれる。
- ◆腎臓は生体内の不要物や薬物を排泄する機能を持っている。大別するとその機能は, ①糸球体における**濾過**と, ②尿細管における**分泌**である。本来, 排泄機能として存在するこれらの機能のうち, 尿細管分泌は利尿薬のあるものにとっては非常に重要な薬物輸送システムとなっている。
- ◆ループ利尿薬の**フロセミド**, **ブメタニド**, チアジド(サイアザイド)系利尿薬の**クロロチアジド**, アルドステロン拮抗薬**スピロラクトン**の活性代謝物カンレノンなどは経口投与後, 消化管より吸収され血中に入る。その後血流により腎臓に運ばれ, 尿細管分泌により尿細管内に移行し, それぞれの尿細管作用部位に到達し作用を発現する。これらの薬物にとって近位尿細管における分泌(能動輸送)は非常に重要である。一方, 尿酸排泄促進薬のプロベネシド, 抗炎症薬のサリチル酸などは尿細管分泌を抑制する作用を持っているため, これらの薬物との併用では利尿作用が減弱されることがある。



Q177 ウイルス感染症の治療薬

●ヘルペスウイルス感染症にアシクロビル, HIV 感染症にジドブジンなどがある。

- ◆ウイルス感染症は非常に多いにもかかわらず、抗ウイルス薬は少ない。その理由は、
 - ①ウイルスの自己複製と宿主の細胞内代謝が密接に関係しているため、宿主細胞に対して毒性を持たずにウイルスの増殖のみを抑える薬物を見出すことが難しいこと、
 - ②痘瘡(天然痘), ポリオ, 麻疹, 風疹, B型肝炎などではワクチンが効果的にこれらの疾患を予防するため、抗ウイルス薬の開発が急務ではないことがあげられる。
- ◆しかし、**ヒト免疫不全ウイルス (HIV)** 感染が社会問題となり、この方面の研究の進歩に伴い、今後は抗ウイルス薬の開発が盛んになると思われる。
- ◆**ジドブジン**：ヒト免疫不全ウイルス (HIV) 感染細胞内でリン酸化され、ウイルスの**逆転写酵素**を競合的に阻害し、ウイルス増殖を抑制する。後天性免疫不全症候群 (AIDS) に対する最初の治療薬である。しかし、重篤な貧血, 白血球減少症を起こすことがある。
- ◆**インジナビル**：プロテアーゼ阻害薬で、HIV のウイルス増殖の最終段階で、プロテアーゼによりウイルスの前駆体蛋白をウイルス酵素と構造蛋白に切断し、感染性を持つウイルスをつくる過程を阻害する。類薬にサキナビル, リトナビルがある。



- ◆**アシクロビル**：ヘルペス群ウイルス感染細胞内でチミジンキナーゼによりリン酸化され、活性型アシクロビル 3リン酸となり、これがウイルス DNA ポリメラーゼを阻害し、ウイルス DNA 合成を阻害する。**単純ヘルペスウイルスおよび水痘・帯状疱疹ウイルス**に起因する感染症に適応がある。
- ◆**ガンシクロビル**：サイトメガロウイルス感染細胞内でデオキシグアノシンキナーゼによりリン酸化され、ウイルス DNA ポリメラーゼを阻害し、感染細胞内ウイルスの複製を阻害する。重篤なサイトメガロウイルス感染症に適応となる。
- ◆**ビダラビン**：ウイルスの DNA ポリメラーゼを阻害し、抗ウイルス作用を発現する。単純ヘルペスウイルスおよび水痘・帯状疱疹ウイルスに対して増殖抑制作用を示す。
- ◆**イドクスウリジン (IDU)**：チミジンに似たハロゲン化ピリミジンである。*in vitro* でヘルペスウイルス, ワクシニアウイルス (DNA ウイルス) のプラーク形成を阻止する。この作用は、DNA 合成過程で IDU がチミジンの取り込みに競合するためといわれている。通常は点眼薬として単純ヘルペスウイルスに起因する角膜炎の治療に用いる。
- ◆**オセルタミビル, ザナミビル, ペラミビル**：インフルエンザ A 型および B 型ウイルスのノイラミニダーゼを阻害する機序でウイルスの出芽過程を抑制する。オセルタミビルは経口剤, ザナミビルは外用吸入剤, ペラミビルは注射剤である。発症 48 時間以内に投与する必要がある。
- ◆**アマンタジン**：インフルエンザ A 型ウイルスが細胞内に取り込まれてからウイルス被殻を脱殻する過程を抑制する。
- ◆**バロキサビル**：細胞内で新たなインフルエンザウイルスを作り出すために必要な酵素 (キャップ依存性エンドヌクレアーゼ) を阻害する。単回経口投与で良い。耐性化が懸念されている。
- ◆**抗肝炎ウイルス薬**：インターフェロン (IFN) α , β は B 型および C 型慢性肝炎の治療に用いられる。ラミブジン, エンテカビル, テノホビルは逆転写酵素阻害薬で、B 型肝炎ウイルスの増殖を抑制する。エンテカビルはラミブジン耐性 B 型肝炎ウイルスにも効果が認められる。テノホビルは抗 HIV 薬でもある。

NOTE 抗 HCV 薬の進歩

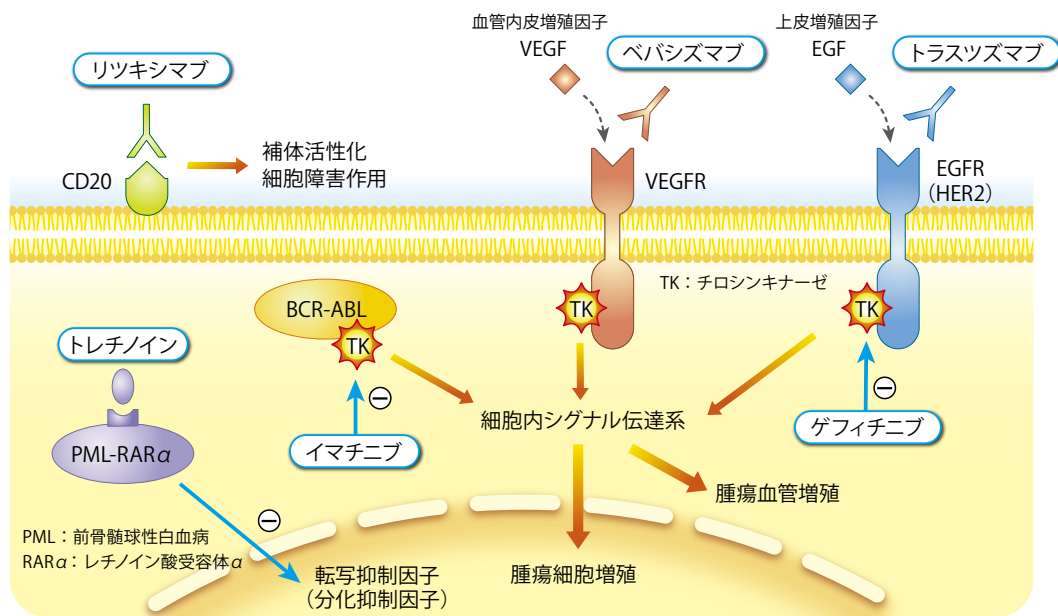
- 1990 年代, C 型肝炎に対するインターフェロン (IFN) 単独投与では、遺伝子型 1 型・高ウイルス量症例のウイルス学的著効 (SVR) 率は 10% に満たなかった。2000 年代に入って IFN とリバビリン (RBV) の併用療法が始まり約 20%, 持続型のペグ IFN が導入されて約 50% と成績が向上した。
- 直接作用型抗ウイルス薬 (DAA) であるテラプレビルはセリンプロテアーゼを阻害し、C 型肝炎ウイルスの増殖を抑える。ペグ IFN, RBV, テラプレビルの 3 剤併用療法の SVR 率は 70% 以上となり、治療期間も短縮した。テラプレビルには重篤な皮膚障害があるが、第 2 世代プロテアーゼ阻害薬のシメプレビルは SVR 率が約 90% と高く、副作用も少ない。これらの DAA は、IFN との併用が前提である。
- IFN と RBV を使用しない治療法として、NS5A 複製複合体阻害薬ダクラタスビルと NS3/4A セリンプロテアーゼ阻害薬アスナプレビルの併用療法がある。遺伝子型 1 型の C 型慢性肝炎のうち、IFN を含む治療法が不適格あるいは無効の患者が適応となる。
- ソホスブビル (NS5B ポリメラーゼ阻害薬) は RBV との併用で遺伝子型 2 型の C 型慢性肝炎の経口治療薬として承認された。ソホスブビルとレジパスビルの配合剤は、遺伝子型 1 型および 2 型の C 型慢性肝炎に使用される。

Q186 分子標的治療薬

● 悪性腫瘍に特異的な分子を標的とした治療法である。

● イマチニブ、トラスツズマブ、ゲフィチニブなどがある。

- ◆ **分子標的治療**とは、それぞれの悪性腫瘍に特異的な分子生物学的特徴に対応する分子を標的とした治療法である。
- ◆ 慢性骨髄性白血病は9番と22番の染色体で相互転座が起こり、BCR-ABL蛋白が生成され、ABLチロシンキナーゼ活性が亢進し癌化することで起こる。**メシル酸イマチニブ**はABLチロシンキナーゼ阻害薬であり、BCR-ABL蛋白へのATPの結合と競合的に拮抗し、リン酸化を阻害する。経口剤として投与され、IFN-α療法をしのぐ高い有効性が認められている。有害作用として骨髄抑制、水分貯留による下肢・顔面のむくみがある。
- ◆ HER2/neu陽性転移性乳癌は全乳癌の25～30%を占め、陰性乳癌に比較して予後が悪い。注射剤の**トラスツズマブ**は、ヒト上皮増殖因子受容体2型(HER2)に対するモノクローナル抗体であり、HER2に特異的に結合する。HER2過剰発現が確認された転移性乳癌に適応がある。有害作用は初回投与時に発熱、悪寒、戦慄が認められるが、軽度である。臨床的に問題となるのは心毒性で、4.7%に心不全が認められる。
- ◆ **ゲフィチニブ**は、上皮成長因子受容体(EGFR)チロシンキナーゼを選択的に阻害することにより腫瘍の増殖を抑制する。非小細胞肺癌に用いられるが、有効性に人種差があり、白人に比べ日本人を含む東洋人のほうが有効性が高い。有害作用として急性肺障害、間質性肺炎の併発に注意する必要がある。
- ◆ **トレチノイン**はPML/RARα遺伝子に作用し、白血病細胞の増殖を抑制し、成熟顆粒



球への分化を誘導する(分化誘導薬)。

- ◆ **リツキシマブ**は、Bリンパ球表面の分化抗原CD20に対するモノクローナル抗体である。CD20陽性B細胞性非ホジキンリンパ腫に適応がある。
- ◆ **ベバシズマブ**は血管内皮増殖因子(VEGF)に対するモノクローナル抗体であり、腫瘍の血管新生を抑制する。切除不能な進行・再発の大腸癌、膵癌に適応がある。
- ◆ **プロテアソーム阻害薬**としてボルテゾミブ、カルフィルゾミブ、イキサゾミブがある。多発性骨髄腫に用いられる。

分子標的治療薬

標的分子	薬物	主な適応症
EGFR	ゲフィチニブ	EGFR遺伝子変異陽性非小細胞肺癌
	エルロチニブ	EGFR遺伝子変異陽性非小細胞肺癌, 膵癌
	オシメルチニブ	EGFR遺伝子変異陽性非小細胞肺癌
BCR/ABL	イマチニブ	慢性骨髄性白血病, GIST, Ph1陽性急性リンパ性白血病
	ニロチニブ	慢性骨髄性白血病
	ポナチニブ	慢性骨髄性白血病, Ph1陽性急性リンパ性白血病
VEGFR	レンバチニブ	甲状腺癌, 肝細胞癌
	アキシチニブ	腎細胞癌
プロテアソーム	ボルテゾミブ	多発性骨髄腫, マントル細胞リンパ腫
	カルフィルゾミブ	多発性骨髄腫
	イキサゾミブ	多発性骨髄腫
ALK	クリゾチニブ	ALK融合遺伝子またはROS1融合遺伝子陽性非小細胞肺癌
	セリチニブ	クリゾチニブ耐性ALK融合遺伝子陽性非小細胞肺癌
BRAF	ダブラフェニブ	BRAF遺伝子変異陽性黒色腫, 非小細胞肺癌
	ベムラフェニブ	BRAF遺伝子変異陽性黒色腫
MEK	トラメチニブ	BRAF遺伝子変異陽性黒色腫, 非小細胞肺癌
PARP	オラパリブ	再発卵巣癌の維持療法, HER2陰性乳癌
BTK	イブルチニブ	慢性リンパ性白血病, マントル細胞リンパ腫

標的分子	薬物	主な適応症
HER2	トラスツズマブ	HER2陽性乳癌, 胃癌
VEGF	ベバシズマブ	大腸癌, 非小細胞肺癌, 乳癌, 悪性神経膠腫, 卵巣癌, 子宮頸癌
VEGF-2	ラムシルマブ	胃癌, 大腸癌, 非小細胞肺癌
CD20	リツキシマブ	CD20陽性・B細胞性非ホジキンリンパ腫
SLAMF7	エロツズマブ	多発性骨髄腫
PD-1	ニボルマブ	悪性黒色腫, 非小細胞肺癌, 腎細胞癌, ホジキンリンパ腫, 頭頸部癌, 胃癌, 悪性胸膜中皮腫
	ペムプロリズマブ	悪性黒色腫, 非小細胞肺癌, ホジキンリンパ腫, 尿路上皮癌
PDL1	アテゾリズマブ	非小細胞肺癌
	アベルマブ	メルケル細胞癌
	デュルバルマブ	非小細胞肺癌
CTLA-4	イピリムマブ	悪性黒色腫, 腎細胞癌