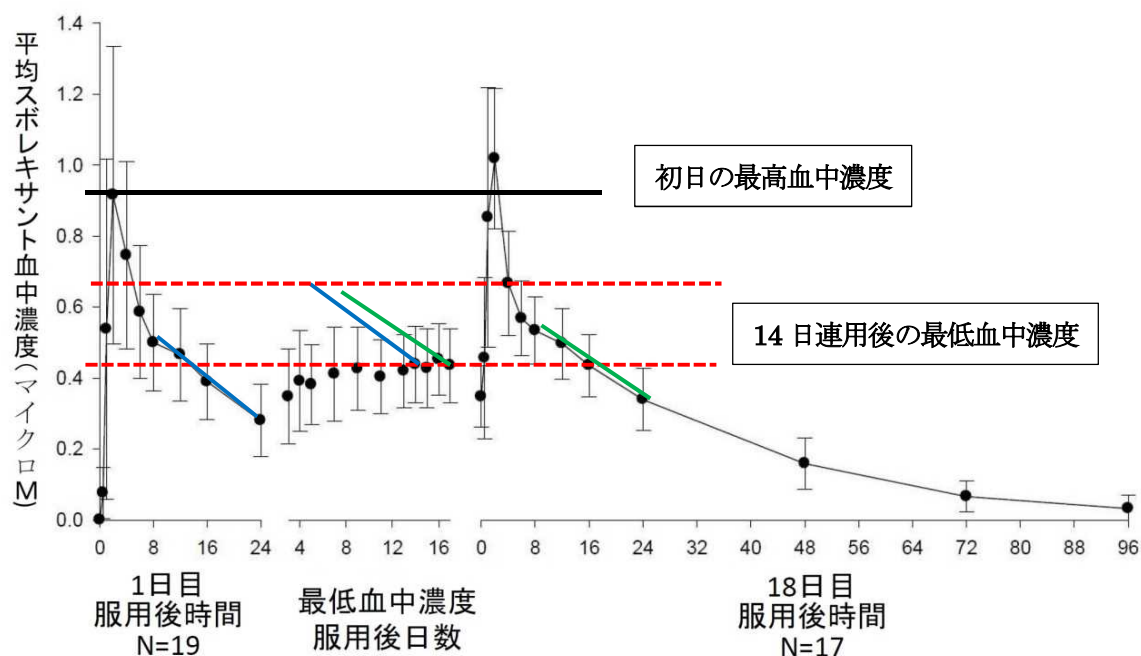


Web 資料

スボレキサント Web 資料



Web 資料図：非日本人健康女性（19～17人）にスボレキサント 40 mg を1日1回、就寝前に反復使用し、14日目に経口避妊剤 Ortho Cyclen を単回併用した際のスボレキサント平均血漿中濃度

解説:スボレキサントを14日連用後の最低血中濃度(トラフ値)は、初回服用時の最高血中濃度(Cmax)の約半分に達していることが一目瞭然である。初日の8～24時間の血中濃度の推移 ————— や、18日目の同時刻の血中濃度の推移 ————— を14日目の最低血中濃度(トラフ値)に当てはめてみると、日中(服用8時間後～20時間後)の血中濃度は、0.5～0.7 μM となり、初日の夜間の濃度にも等しくなる。したがって、日中も覚醒不全となり注意力散漫、記憶障害、ふらつき、うつ状態などの症状が出現してきて当然と言える。

さらに、上記は平均的な血中濃度の推移である。極端に血中濃度が高くなり、代謝の遅い人では、平均的な最高血中濃度を超える血中濃度が日中にも生じうるため、ナルコレプシー、カタプレキシー(情動脱力発作)を起こしうることも、十分うかがえる。やはり、これは「薬」とは言えない。

テリパラチド Web 資料

テリパラチドと副甲状腺ホルモン PTH の作用

ヒト PTH と同じ作用だが 30~150 倍長時間作用する

ヒトの副甲状腺ホルモンを PTH (Parathyroid Hormone の略) といい、その主な機能は細胞外液のカルシウム濃度を狭い正常範囲内 (8.6-10.2mg/dL: p138 医師国家試験問題解答参照) に維持することである。テリパラチドはこれと同じ作用を有する。ただし、ヒトの PTH の血中消失半減期が約 2 分であるのとは大きく異なり、テリパラチドの半減期は約 1 時間 (商品名フォルテオ) ~1.5 時間 (テリボン) であり、作用が非常に長く持続する。特に高度の腎機能障害者では 2 時間 (フォルテオ) から 5 時間 (テリボン) にも達する。生理的に制御されている PTH と比較して **30 倍から、150 倍も**長時間作用することになる。

骨、腎、腸でカルシウム濃度を調整—骨での反応が最速

血中カルシウム (以下 Ca) 濃度が下がると、それを感知した副甲状腺から PTH が分泌され、血中 Ca 濃度を上昇させる[4]。

逆に血中 Ca 濃度が高くなると、PTH の分泌が抑制され血中 Ca 濃度を正常に保つ。PTH による血中 Ca 濃度の上昇は、骨、腎、腸管の 3 か所に、以下のように直接・間接に作用することによる[4]。

(1)骨では、骨ミネラルの溶解率を増大させて骨から血中へのカルシウム流入を増やす。 **(2)**腎では、糸球体におけるカルシウムの濾過率を減らし、尿細管における再吸収を増やし、**(3)**腸管では、カルシウム吸収を増加させる。

PTH を介した骨カルシウム遊離は即効性であり数分以内に变化する[4]。

PTH 受容体は骨芽細胞上に存在、二次的に破骨細胞に作用

PTH 受容体は骨芽細胞上に存在し、破骨細胞には存在しない。PTH の刺激を受けた骨芽細胞は、RANKL(Receptor Activator of Nuclear factor-Kappa B Ligand)を発現し、RANK (RANKL が結合する受容体) を有する前破骨細胞を引き寄せて融合させ、成熟した破骨細胞を生成させる[11]。長期的には、PTH は骨芽細胞と破骨細胞を増加させて骨の再構築を促進する。慢性的な高 PTH 血症では、骨ミネラルの溶解と、破骨細胞を介して骨吸収が亢進するが、骨粗しょう症患者に対して間断的に使用した場合には、骨吸収よりもむしろ、骨形成が刺激されるとされている[4]。

c-AMP を増加し平滑筋を弛緩—血圧低下など

また、テリパラチドもヒト PTH も、c-AMP (環状アデノシン 1 リン酸) を増加させ、消化管や血管、気管支、子宮、膀胱などの平滑筋を弛緩させるため、悪心や便秘、血圧低下、頻拍をきたす[5,6]。

細胞分化・増殖、がん細胞増殖、神経にも受容体

さらに、各種細胞の分化や増殖に関係し、がん細胞を増殖させる[5,6]。中枢ならびに末梢神経も PTH 受容体が存在する[7]。

高カルシウム血症では認知機能低下、衰弱など

高カルシウム血症[8]のために神経の興奮性の変化による無力症、うつ病、集中力や記憶力の低下、認知機能障害など神経・精神障害中枢作用も有し得る[7,8] (p130 医師国家試験問題参照)。

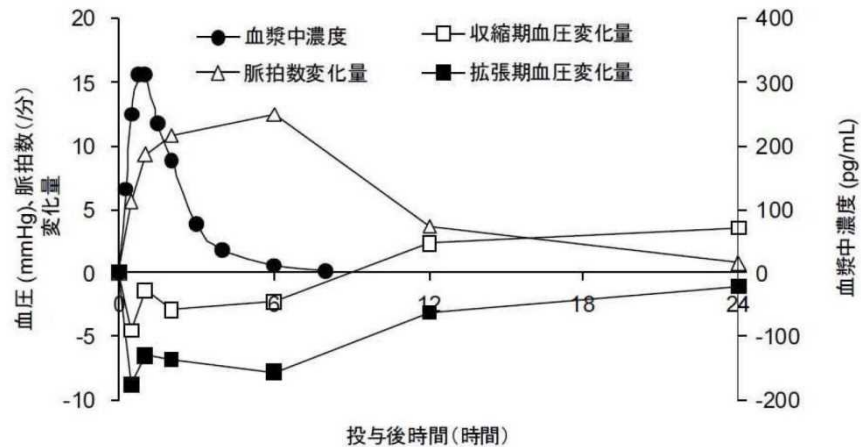
テリパラチドの反復毒性実験では、髄外造血を伴う貧血、高カルシウム血症に伴う腎尿細管の変性・壊死、血中アルブミン濃度の減少などが報告されている[2,3]。

生体内の生理的制御を受けないテリパラチドは害が不可避

生体内 PTH が生理的に制御されているのと異なり、薬剤 (化学物質) としてのテリパラチドは、強力な PTH 作用が数 10 倍~100 倍超と、長時間持続するために、様々な害が生じうることに注意が必要である。本文では、このような点に注意しながら、テリパラチドの効力と害の評価をした。

2) 血圧低下と頻脈

図 2-a 健康人を対象としたテリボンの血中濃度と血圧、脈拍数変化量(平均値)の推移 (n=16)

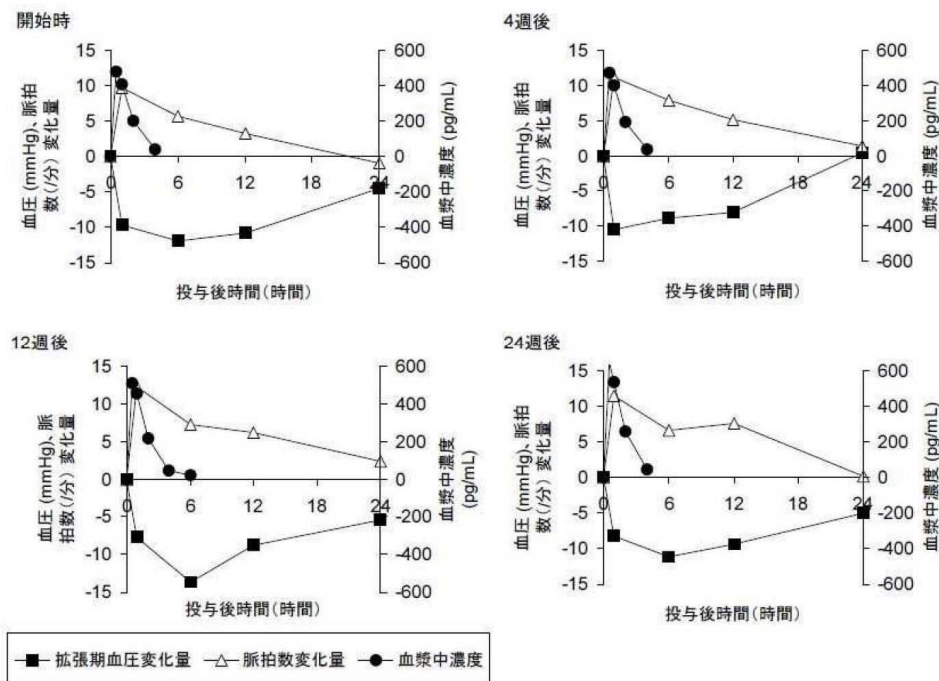


テリボン申請資料概要より

テリボンの臨床用量を、健康高齢女性 16 人を対象に皮下注射して心機能の変化をみた試験 (図 2-a) では、血中濃度は 1 時間後に最大に達し、6~8 時間後にはほぼ消失した。

拡張期血圧は 30 分後に平均 8.8 mmHg 低下し、脈拍数の増加に応じて血圧はやや回復。脈拍数は 6 時間後に平均最大で 1 分間あたり約 12 回増え、回復に 24 時間を要した。

図 2-b 骨粗しょう症患者にテリボン反復使用後の血圧、脈拍数変化量の推移(n=27-28)



テリボン申請資料概要より

一方、骨粗しょう症の高齢女性 27-28 人を対象として皮下注射後の薬物動態をみた試験 (図 2b) では、脈拍が増えても拡張期血圧は下がり続け、6 時間後に最大 (平均 12 ~ 15 mmHg) の低下を示し、12 週間以上反復使用した後では、24 時間後でも完全に回復していない。

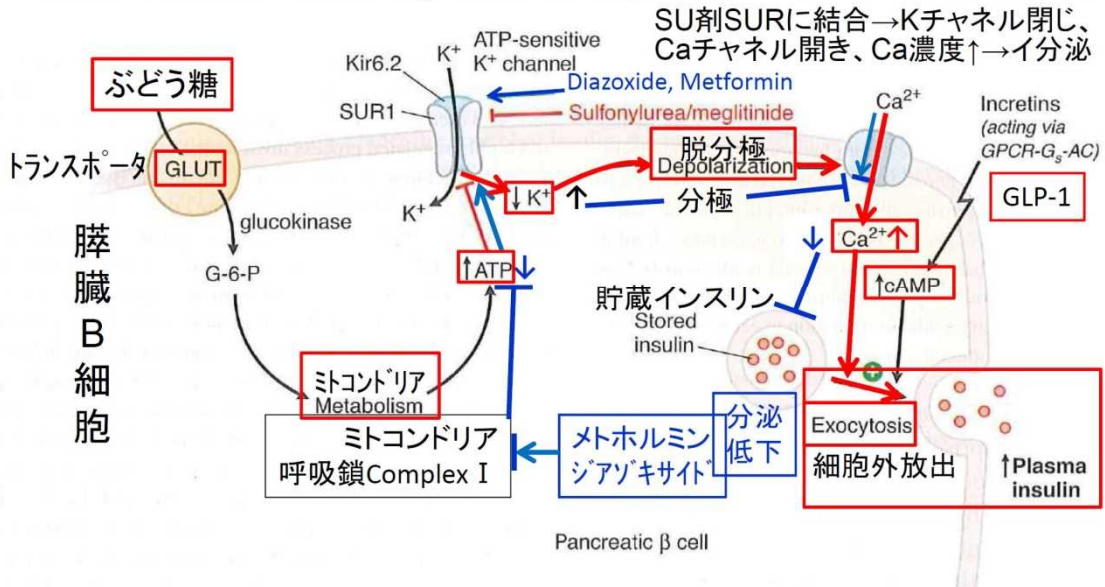
したがって、健康高齢女性よりも骨粗しょう症の高齢女性の方が、下げ幅も、下がり続けている時間も長く、長く使い続けるほどその影響は大きいといえる。

フォルテオでは、同様の実験はされていないが、テリパラチドが血圧を下げることで、その代償として心拍数が増加することは、確実である。そして、めまい（**dizziness**）が用量依存性が増えていることは、この血圧低下と関係していると考えられる。

高齢者では循環器疾患を抱えていることが多く、血圧低下は、めまい、さらには失神、ショックにつながりうるため、**厳重な注意が必要である。**

各種血糖降下剤の膵β細胞に対する作用機序 SU剤, SU類似剤, インクレチン剤, メトホルミン

Goodman & Gilman The Pharmacological Basis of Therapeutics 12th edを基本にメトホルミン機序追加



ジアゾキサイド(インスリン増進剤)とメトホルミンはミトコンドリア毒。呼吸鎖Complex Iを阻害することにより、ATP産生減少→SU剤と逆作用でインスリン分泌を低下。

主な血糖降下剤の作用機序

1) 生理的インスリン

私たちの体内から分泌される生理的インスリンの分泌機序は、血糖降下剤の作用機序の理解に必要ですので、ここで触れておきます。血糖値が上昇すると、膵臓のβ細胞のブドウ糖取り入れ口からブドウ糖が取り込まれ、ミトコンドリアという場所でエネルギーの元(ATP)が産生され、細胞表面にあるカリウムやカルシウムの流れが変化します。

これがインスリン分泌顆粒に作用して、貯蔵されたインスリンが膵臓β細胞外に放出されます([Web資料図](#))。

2) SU剤(スルホニルウレア剤、グリニド剤を含む)

SU剤は、SU受容体に結合して、ブドウ糖がなくてもブドウ糖を取り込んだときと同じような仕組みでインスリンを分泌させます([Web資料図](#))。

3) メトホルミンおよびジアゾキサイド

メトホルミンは、エネルギーを生み出すミトコンドリアに対して毒として作用します(専門用語では、呼吸鎖複合体Iを阻害するという)。この仕組みは、**SU剤**とは全く逆で、インスリンの分泌を抑える**ジアゾキサイド**という物質と同じです([Web資料図](#))。その結果、インスリンが過剰に分泌している著しい肥満者のインスリン分泌を低下させるので、膵臓のβ細胞はひと休みできて、末梢組織の細胞がインスリンを感知する感受性を戻すことができます。そうすることで、血糖値を改善するように働くと考えられます。