



JAPIC NEWS

Japan Pharmaceutical Information Center

■ 巻頭言

標準品のレギュラトリーサイエンス

一般財団法人医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団 理事長 中垣 俊郎 2

■ 最近の話題

重篤副作用「免疫チェックポイント阻害薬による
免疫関連有害事象対策マニュアル」の新規追加

広島大学大学院 臨床薬物治療学 准教授 猪川 和朗 4

■ 薬学教育の現場から

構造式から得られる医薬品情報
～臨床薬学と有機化学や医薬品化学との橋渡し教育～ 第1回

神戸薬科大学 理事長 宮田 興子 6

■ インフォメーション

3月発刊! 9

「JAPIC医療用医薬品集 普及新版 2023」

「日本の医薬品 構造式集 2023」

■ 外国政府等の医薬品・医療機器等の安全性に関する規制措置情報より(抜粋) 10

■ 図書館だより No.391 11

■ 情報提供一覧 11

2

No.465

February 2023

50TH
ANNIVERSARY

JAPIC
Japan Pharmaceutical Information Center

一般財団法人 日本医薬情報センター

標準品のレギュラトリーサイエンス

一般財団法人医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団
理事長

中垣 俊郎 *Nakagaki Toshiro*



標準品とは？

広辞苑(第7版)によると、「標準」とは、「①判断のよりどころ。比較の基準。めあて。めじるし。②あるべきかたち。手本。規格。③いちばん普通のありかた。」とされています。日本薬局方で用いられる標準品の「標準」は、①に該当するのではないのでしょうか。

JIS Q 0035:2008では、標準物質と認証標準物質について次のとおり定めているようです。

○標準物質(reference material: RM)

一つ以上の規定特性について、十分均質、かつ、安定であり、測定プロセスでの使用目的に適するように作製された物質。

注記1 RMとは、総称的な用語である。

注記2 特性には、定量的なもの又は定性的なもの[例えば、物質(substances)又は種の同定]がある。

注記3 使用目的には、測定系の校正、測定手順の評価、他の物質(materials)への値の付与、及び精度管理(quality control)を含んでいる。

注記4 RMは、ある測定における単一の目的にだけ使用することができる。

○認証標準物質(certified reference material: CRM)

一つ以上の規定特性について、計量学的に妥当な手順によって値付けされ、規定特性の値及びその不確かさ、並びに計量学的トレーサビリティを記載した認証書が付いている標準物質。

注記1 値の概念は、同定又は序列(sequence)のような定性的な属性(attributes)を含んでいる。このような属性に対する不確かさは確率で表してよい。

注記2 標準物質の生産及び認証のための計量学的に妥当な手順は、特にJIS Q 0034及びこの規格に記載がある。

注記3 JIS Q 0031は、認証書の内容に関する指針を規定している。

他方、日本薬局方(第18改正)では、標準品等につき次のとおり記載されています。

○標準品(reference standard)

一般的に標準品とは、医薬品の品質評価における試験等に用いるために一定の品質に調製され、特定の用途に相応しい品質を有することが公的に保証され、供給される標準物質である。

○日本薬局方標準品(reference standard specified in the Japanese Pharmacopoeia)

日本薬局方に規定された医薬品の試験又は一般試験法で用いる標準品をいう。

○標準物質(reference material)

医薬品等の化学量、物理量又は生物活性量

の定量的又は定性的計測、医薬品等の試験に用いる測定装置の校正や正確さの確認などにおいて基準として用いる物質をいう。

いずれの定義をみても、一定の品質を有していること、定められた測定目的に適することの2つがその条件とされているものと思います。すなわち、標準品は、化学品の場合、純度100%近くのものが大半ですが、純度100%の純品ではないし、そうでなければならぬものでもないと思います。言うなれば、フランスの国際度量衡局に保管されているというメートル原器と同じで、「比較の基準」にすぎないのではないのでしょうか。したがって、標準品の純度が95.0%であれば、それを係数として示し、補正することによって、「比較の基準」として用いることができる。純度が89.5%であっても同様です。重要なことは純度をあげるのではなく、均質かつ安定なものを供給することではないかと思います。

また、標準品は、定められた測定目的についてのみ、その品質が保証されているということです。JIS Q 0035:2008では、注記4に「RMは、ある測定における単一の目的にだけ使用することができる」旨、日本薬局方では参考情報 日本薬局方における標準品及び標準物質<G8-1-170>の7.1に「それ以外の用途に用いる場合の品質は保証されない。」と記載されています。したがって、例えば、米国薬局方の標準品を日本薬局方の各条で定められた医薬品の試験に用いるとすれば、それは適当ではないと答えざるを得ません。そのような測定目的での保証はされていないことは自明です。日本薬局方と同様、米国薬局方にもそのような使用は保証しない旨の記載があることは当然ではないかと思います。

ピュアサイエンスであれば、標準品についてはできるだけ純度をあげることに価値をおくものかと思います。そうすれば、純度の補正ということも不要ですし、いろいろな目的にも使用できるものかと思います。しかし、そのためには、多くの時間と費用が必要になるものかと思いますが、実際上は困難ということもあるかと思います。他方、レギュラトリーサイエンスでは純度

をあげることに執着することなく、結果の信頼性を前提としたうえで、簡便、迅速、低コストといったことにも価値を見出す、そのために、一定の制限もまた出てきているものと思います。

日本薬局方標準品の製造

日本薬局方標準品は、従来、国立衛生試験所（現在の国立医薬品食品衛生研究所、以下「国立衛研」という。）と国立感染症研究所（以下「感染研」という。）によって製造、供給されていましたが、第12改正日本薬局方から新規の標準品の製造は財団法人日本公定書協会（現在の一般財団法人医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団、以下「財団」という。）に移されるとともに、従来の標準品も逐次移管され、2004年には国立衛研から財団への移管が完了しました。感染研の標準品についても、第17改正第2追補以降、財団への移管が進行中です。

国際的にみると、米国では薬局方もその標準品も非営利団体の米国薬局方が、欧州では薬局方も標準品もいかなれば政府機関である欧州評議会の事務局が担当しています。そういう意味では、薬局方は政府、標準品は財団が担当しているという、わが国のシステムは米国と欧州の中間に位置するといえるのではないのでしょうか。

第18改正日本薬局方の施行時点における標準品の数は418（Table1参照）、その用途はTable2のとおりとなっています。1961年の第6改正日本薬局方において標準品4品目が初めて収載され、第12改正日本薬局方（1991年施行）で100品目をやっと超えたことを考えると、その数は近年急速に増加しています。

これは薬局方や標準品をつくる側の努力のみによるものではありません。わが国においても、欧米においても、標準品の製造においては、医薬品製造企業から製造原料を提供いただくことが必須です。これらの協力があって、初めて標準品の製造が可能となります。この場を借りて、財団に標準品の原料を提供していただいている関係各社の方々にあたた

めて厚くお礼申し上げます。

今後の課題

欧州薬局方（EP）、日本薬局方（JP）及び米国薬局方（USP）の3極が、試験法と医薬品添加物各条について国際調和を行うため、1989年から、日米欧三薬局方検討会議（PDG: Pharmacopoeial Discussion Group）を開催しています。その活動の目的は、国際的に最適な科学水準を維持しながら、薬局方ごとに異なる試験方法や適否の判定基準を共通化し、試験を実施する側の負担を軽減すること、及び医薬品製造に共通して用いられる添加物の規格を共通化することです。このような活動を通じて、局方そのものについて調和が進めば、標準品についても共通化の道が拓けてくるものと期待しています。

また、日本薬局方単独でみると、定量的試験における基準物質としての標準品については、収載品目の拡充に伴う増加が確実ではありますが、それに加え、類縁物質の標準品、システム適合性試験用の標準品、確認試験用の標準品等の充実も急がれています。

さらに、一般試験法の試薬・試液の項に規定される標準物質の標準品化、標準品への純度表示のあり方、標準品の有効期限の設定など、検討すべき事項は多々あるものと思います。

昨今、日医工による水虫治療経口剤への睡眠導入薬の混入事故をはじめとする医薬品の品質問題がいくつも発覚し、わが国ではその対応に追われているところです。また、インドネシアではシロップ剤へのエチレングリコールやジエチレングリコールの混入によって、昨夏、150名以上の小児が亡くなったと報道されています。医薬品は、健康を支える公衆衛生上の柱の一つであり、その品質確保は重要な命題です。標準品はその基盤を担うものであり、その重要性については議論するまでもないと思います。財団においては、今後とも、日本薬局方標準品をはじめとする標準品の品質確保とその拡充に努めてまいります。みなさまのご理解とより一層のご協力をお願いいたします。

【Table1】日本薬局方標準品の種類と品目数

分類	品目数
化学薬品	226
生薬成分	9
生物薬品	30
抗生物質	121
医薬品添加物	16
一般試験法	16
合計	418

〔日局18施行時点〕

【Table2】日本薬局方標準品の用途別品目数

分類	品目数	標準品例
定量的試験（+他の試験）	385	アザチオプリン標準品、アジスロマイシン標準品
確認試験用	8	確認試験用セラセフェート標準品、確認試験用結晶セルロース標準品、確認試験用モンテルカストナトリウム標準品
純度試験用	3	純度試験用アドレナリン酒石酸水素塩標準品、純度試験用ギトキシシン標準品、純度試験用パラアミノベンゾイルグルタミン酸標準品
システム適合性試験用	6	システム適合性試験用モンテルカスト標準品、システム適合性試験用モンテルカストラセミ体標準品、システム適合性試験用エンタカボン類縁物質A標準品、システム適合性試験用過硫酸化コンドロイチン硫酸標準品
装置校正用	1	装置校正用シュウ酸カルシウム一水和物標準品
装置適合性確認用	6	装置適合性確認用アセトアニリド標準品、装置適合性確認用アセトフェネチジン標準品、装置適合性確認用カフェイン標準品
残留溶媒試験	5	残留溶媒クラス1標準品、残留溶媒クラス2A標準品、残留溶媒クラス2B標準品、残留溶媒クラス2C標準品、システム適合性試験用残留溶媒標準品
その他 定量的試験など	4	エンドトキシシン標準品、消化力試験用チロシン標準品、レチノール酢酸エステル標準品、レチノールバルミチン酸エステル標準品

〔日局18施行時点〕

最近の話題

重篤副作用「免疫チェックポイント阻害薬による免疫関連有害事象対策マニュアル」の新規追加



広島大学大学院臨床薬物治療学
准教授 猪川 和朗 Ikawa Kazuro

はじめに

2022年2月に『免疫チェックポイント阻害薬による免疫関連有害事象対策マニュアル』が新規追加された。ただし、関係する重篤副作用疾患別対応マニュアルへの改定追加情報を統合させた包括的な構成・内容で、重篤副作用マニュアルの別冊・付録的な位置付けとなっている。

免疫関連有害事象 (immune-related adverse events: irAE) の概要

腫瘍細胞は、抗原提示細胞に認識されて腫瘍細胞が排除される相、排除されなかった腫瘍細胞と免疫細胞による抗腫瘍効果が均衡を保っている相、そして腫瘍細胞が免疫細胞から逃避する相を経て増殖する。これらの過程で免疫細胞の細胞障害性T細胞には、リンパ節において樹状細胞から提示された抗原を認識して活性化される相 (priming phase)、腫瘍へ遊走・浸潤したT細胞が腫瘍細胞を傷害する相 (effector phase) がある。まず priming phase での抑制因子として、programmed death receptor-1 (PD-1)/programmed death-ligand 1 (PD-L1)、cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4 (CTLA-4)/CD80、CTLA-4/CD86などが挙げられる。続く effector phase での抑制因子としては PD-1/PD-L1などが挙げられる。これらの“免疫チェックポイント分子”をブロック抗体で阻害し、腫瘍免疫を活性化・持続化するのが免疫チェックポイント阻害薬である。

国内承認製剤は表1に示すとおりであるが、特にニボルマブ、ペムブロリズマブは多くの適応で使用されている。作用機序に関して、抗PD-1/抗PD-L1抗体はPD-1/PD-L1の結合を阻害し、抗CTLA-4抗体はCTLA4/CD80およびCTLA4/CD86の結合を阻害し、T細胞活性を増強することで、抗腫瘍効果を発現すると同時にirAEを発症する。表2に示すとおり、重篤な有害事象となる代表的なirAEは様々な領域にわたる。

早期発見と早期対策のポイント

(1) 重度の皮膚障害

皮膚の広い範囲に紅斑あるいは水疱・びらんが見られるときは、患者の素因や他の薬剤が関与している場合があるため、皮膚科専門医へ相談する。重篤副作用『ステイvens・ジョンソン症候群』、『中毒性表皮壊死融解症 (中毒性表皮壊死症)』、『多形紅斑』、『薬剤性過敏症症候群』マニュアル参照。

(2) 肝機能障害、肝炎

AST、ALT、 γ -GTP、ALP、総ビリルビンなどの肝機能検査を2～4週ごとに実施し、異常値の場合は肝臓専門医へ相談する。 γ -GTP、ALPが上昇する胆汁うっ滞型など、様々なタイプの肝障害が見られる。胆管の狭窄、拡張を伴う原発性硬化性胆管炎様の病変が生じる場合がある。このため肝生検、MR胆管膵管撮影などの精査を実施する必要がある。AST、ALTが上昇する肝細胞障害型では、肝不全の程度を判断して適時、副腎皮質ステロイドを投与する必要がある。プロトロンビン時間が80%未満またはINR 1.3以上の場合は、肝臓専門医との連携が必須である。重篤副作用『薬剤性肝障害』マニュアル参照。

(3) 腎機能障害

腎機能 (eGFR) の異常を伴わない尿蛋白、血尿の出現にも注意が必要である。重篤副作用『急性腎障害』マニュアル参照。

(4) 間質性肺炎

好発時期は、免疫チェックポイント阻害薬投与後すぐに発症するもの、1年以上後に顕在化するものなど様々な場合がある。投与開始から3か月前後のものが多い。患者側のリスク因子としては、既存の肺病変、肺への放射線照射歴、呼吸器感染症、喫煙歴、呼吸器機能低下、酸素投与のある患者、高齢者などがある。また、免疫チェックポイント阻害薬の後に上皮成長因子受容体チロシンキナーゼ阻害薬を投与して、重篤な間質性肺炎を生じた症例が報告されている。重篤副作用『間質性肺炎』マニュアル参照。

(5) 脳炎、髄膜炎

自己免疫性脳炎は投与開始から8週間以内に発症することが多く、急性または亜急性に発症し、頭痛、発熱、意識変容、失見当識、傾眠、歩行失調、振戦、痙攣、幻覚など多彩な臨床像を示す。海馬や側頭葉を病変の首座とした辺縁系脳炎が代表的であるが、典型的な経過をとらないことも多い。無菌性髄膜炎は、これまでの薬剤性無菌性髄膜炎と比べ症状は重篤で、一般に原因薬剤の中止だけでは改善しない。重篤副作用『無菌性髄膜炎』マニュアル参照。

(6) 筋炎、重症筋無力症、横紋筋融解症

投与開始から4週間以内に発症することが多く、筋炎と重症筋無力症の両者の特徴を有する臨床像が特徴である。血清クレアチンキナーゼが著明に上昇するのが特徴で、投与の前後に測定を行うなど慎重に観察する。一般的な筋炎や重症筋無力症と比べて、急速に症状が進行し重症化することがあり、迅速な対応が必要である。筋炎関連自己抗体やアセチルコリン受容体抗体はしばしば陰性で、代わりに横紋筋抗体が検出される場合が多い。重篤副作用『横紋筋融解症』マニュアル参照。

(7) 神経障害

多くの症例は感覚神経障害で、免疫チェックポイント阻害薬の投与を継続できることが多い。頻度は低い四肢、体幹の運動障害や嚥下困難、呼吸困難を呈するギランバレー症候

群や慢性脱髄性多発神経根炎が発症する場合があります。筋電図検査や髄液検査が必要である。重篤副作用『ギランバレー症候群』マニュアル参照。

(8) 1型糖尿病

1型糖尿病の発症は、投与後数週間から約1年後、発症様式が急速から緩徐まで多岐にわたる。特に劇症1型糖尿病は、発症直後直ちに治療を開始しなければ致死的な転帰に至る。重篤副作用『高血糖』マニュアルのほか、日本糖尿病学会『免疫チェックポイント阻害薬使用患者における1型糖尿病の発症に関するRecommendation』も参照する。

(9) 甲状腺機能障害(亢進症、低下症)

高頻度に認められるirAEである。重篤副作用『甲状腺中毒症』、『甲状腺機能低下症』マニュアル参照。

おわりに

免疫チェックポイント阻害薬は現在も活発に臨床開発されており、さらに国内承認製剤が拡充すると考えられる。今後なお一層、様々なirAEに注意・対応していくことが重要となる。

文献

- 厚生労働省。重篤副作用疾患別対応マニュアル『免疫チェックポイント阻害薬による免疫関連有害事象対策マニュアル』。2022年2月。
<https://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/dl/tp1122-1q05.pdf>

【表1】国内承認の免疫チェックポイント阻害薬一覧（2022年12月現在）

分類	一般名（販売名）	適応がん種 ※正確な効能・効果には“切除不能”など様々な制限がある
抗 PD-1 抗体	ニボルマブ（オプジーボ点滴静注）	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、結腸・直腸癌、食道癌、原発不明癌、尿路上皮癌
	ペムブロリズマブ（キイトルーダ点滴静注）	悪性黒色腫、非小細胞肺癌、ホジキンリンパ腫、尿路上皮癌、固形癌、腎細胞癌、頭頸部癌、食道癌、結腸・直腸癌、乳癌、子宮体癌、固形癌、子宮頸癌
	センプリマブ（リブタヨ点滴静注）	子宮頸癌
抗 PD-L1 抗体	アテゾリズマブ（テセントリク点滴静注）	非小細胞肺癌、小細胞肺癌、肝細胞癌、乳癌
	デュルバルマブ（イミフィンジ点滴静注）	非小細胞肺癌、小細胞肺癌、肝細胞癌、胆道癌
	アベルマブ（バベンチオ点滴静注）	メルケル細胞癌、腎細胞癌、尿路上皮癌
抗 CTLA-4 抗体	イビリマブ（ヤーボイ点滴静注）	悪性黒色腫、腎細胞癌、結腸・直腸癌、非小細胞肺癌、悪性胸膜中皮腫、食道癌
	トレメリマブ（イジユ点滴静注）	非小細胞肺癌、肝細胞癌

【表2】代表的な免疫関連有害事象（irAE）

領域	種類	現れる具体的な症状
皮膚	皮膚障害	皮膚が赤くなる、かゆみ、水ぶくれ、くちびるなどのただれ、くちびるや目が赤くなる、めやに（眼分泌物）
肝臓	肝疾患（肝機能障害、肝炎）	だるい、元気が出ない
腎臓	腎機能障害	尿が少ない、だるい
血液	血液障害（血小板減少性紫斑病、貧血、無顆粒球症など）	青あざができる、鼻血が出やすい、顔色が悪い、体がだるい、息切れがする
呼吸器	呼吸器疾患（間質性肺炎）	息苦しさ、咳、発熱
消化器	消化器疾患（大腸炎）	下痢、血便、吐き気、おう吐
	膵炎	発熱、腹痛
神経・筋骨格系	筋肉疾患（筋炎、重症筋無力症、横紋筋融解症）	力が入りにくい、息がしづらい、筋肉が痛む
	神経障害（ギランバレー症候群等）	手足のしびれ、力が入りにくい
	脳炎、髄膜炎	発熱、ぼーっとする、頭痛、意識が薄れる
代謝・内分泌	1型糖尿病	のどが渇く、水を多く飲む、尿が多い、だるい
	甲状腺機能障害（亢進症、低下症）	だるい、食欲がない、吐き気、動悸、むくみ、うとうとする
	下垂体機能障害	だるい、食欲がない、吐き気、うとうとする
	副腎皮質機能障害	だるい、食欲がない、吐き気、うとうとする

構造式から得られる医薬品情報 ～臨床薬学と有機化学や医薬品化学との橋渡し教育～

第1回

神戸薬科大学 理事長 宮田 興子 Miyata Okiko



はじめに

高い資質を持つ薬剤師養成のための薬学教育は、2006年4月から学部での修業年限が4年から6年に延長された。チーム医療に貢献するために、臨床薬学分野の充実と同時に、医療人の中で薬剤師が十分に学修している物理化学、有機化学、生化学等の基礎薬学の考え方を基盤として、医療現場で発生する問題を解決する力も薬剤師に求められている。基礎薬学のうち有機化学は低学年に学修し、高学年に学ぶ臨床薬学とは最も離れた存在とされているが、殆どの医薬品が有機化合物である以上、臨床薬学と有機化学は近い関係にあるはずである。医薬品が投与されると生体内物質に影響を与えて薬理作用を示すが、殆どの場合、この過程は医薬品と生体内物質という有機化合物間の相互作用であり、薬理学を理解する上で、有機化学が重要な役目を担っている。また、医薬品の吸収、代謝に関しても有機化合物の生体内変化と捉えることができ、一般的な有機化学反応の応用である。したがって、医薬品が生体内のどの受容体、あるいはどの酵素に結合するかを理解するには、医薬品の化学構造が重要になる。言い換えれば、ある特定の薬理作用を示すためには医薬品名が重要ではなく、その医薬品が持っている官能基とその立体的な配置などが重要な役割を担っている。また、薬の副作用も同様に構造式から理解することが可能である。大学時代に有機化学を学修している薬剤師は有機化学の視点で臨床を眺めることのできる唯一の医療人といえる。このように医療に有機化学的な概念を導入することがpharmaceutical careの重要な点の1つではないかと考える。

有機化学の力を使って、医薬品の構造から情報を得ることができればどんなことが理解できるか、高血圧治療薬を例に挙げて述べる。このコラムを読んでいただければ、6年制薬学部の学生さん達および薬剤師の先生方に、薬剤師が専門とする薬物治療に有機化学や医薬品化学の力が必要であることを再認識していただけると信じている。

代表的な高血圧治療薬の構造と薬理作用¹⁻⁴⁾

高血圧症治療薬のうち、利尿薬（例としてサイアザイド系利尿薬）、アドレナリン β 受容体遮断薬、カルシウムチャネル遮断薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、アンジオテンシンII受容体遮断薬の5種類の高血圧治療薬の構造式を比較する。

- ①利尿薬（サイアザイド系利尿薬のステム：-thiazide）
- ②アドレナリン β 受容体遮断薬（ステム：-lolol）
- ③カルシウムチャネル遮断薬（ステム：-dipine）
- ④レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系の高血圧治療薬
 - ④-1 アンジオテンシン変換酵素阻害薬（ステム：-pril）
 - ④-2 アンジオテンシンII受容体遮断薬（ARB）（ステム：-sartan）

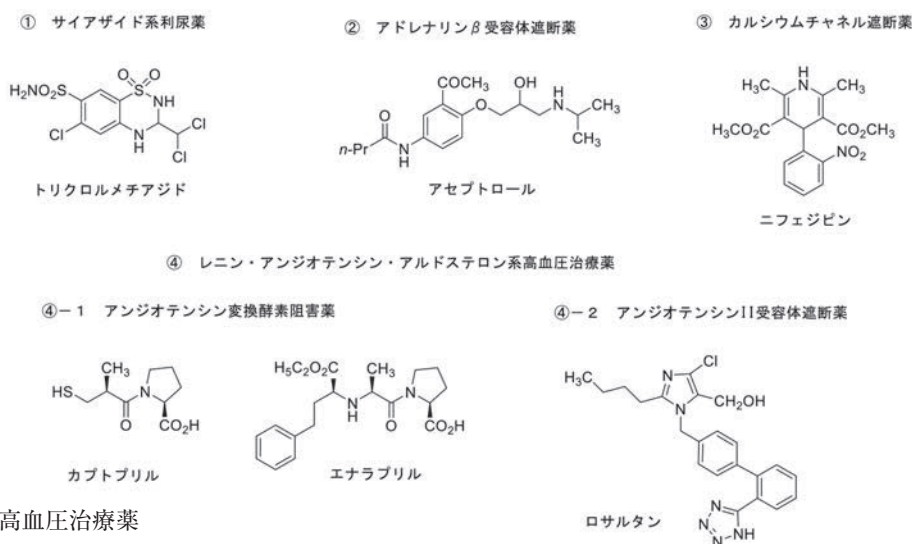


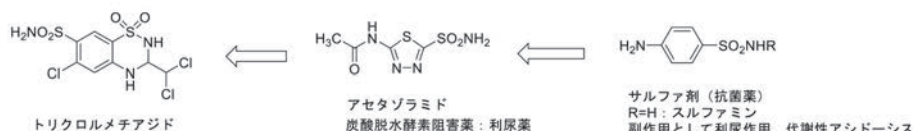
図-1 代表的な高血圧治療薬

それぞれの高血圧治療薬の代表的なものを図-1に示した。①～④の医薬品の構造は、降圧作用の作用機序によって異なっていることが分かる。これは、生体内のどのような分子と相互作用するかによって、医薬品の構造が異なることを示している。高血圧治療薬の一般名は作用機序によって異なるステムが使用されているので、一般名をみれば、治療薬の大まかな分類は可能であるが、同種同効薬の相違点など、詳細な個々の医薬品の性質や薬理作用を理解することは難しい。従って、薬学を学んでいる、また学んだ方は、構造式をみて、薬の性質や薬理作用を理解できるようにすることは重要である。

次に、それぞれの高血圧治療薬の構造について概説する。

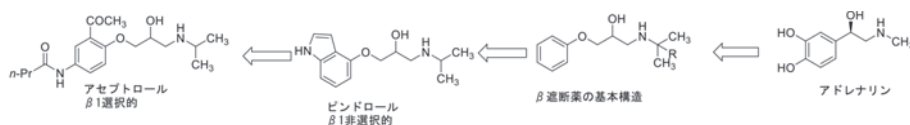
①利尿薬（サイアザイド系利尿薬）

まず、利尿薬のうち降圧作用を目的として広く用いられているサイアザイド系利尿薬は、抗菌作用を有するサルファ剤から開発された。抗菌を目的として用いられていたスルファミンには副作用として代謝性アシドーシスを生じることと利尿効果が報告された。利尿作用は尿細管において炭酸脱水酵素を阻害した結果（炭酸とスルファミンの構造の類似性）によることが示されたため、炭酸脱水酵素阻害効果を指標にして合成が進められ、アセタゾラミドが開発された。しかし、アセタゾラミド自体の利尿効果は弱かったため、さらに強力な利尿薬を目指してスルホンアミド化合物のなかで探索が行われ、サイアザイド系利尿薬、トリクロルメチアジド等が開発された。この作用機序で利尿作用を示すには、構造上スルホンアミドが必要であり、ここに示したトリクロルメチアジドには2個のスルホンアミドが存在する。このタイプの利尿薬は遠位尿細管の Na^+/Cl^- 共輸送体を阻害して、 Na^+/Cl^- の再吸収を抑制し、尿中への排泄を増加させ、これに伴い水の排泄が促進され、その結果、降圧作用を示す。



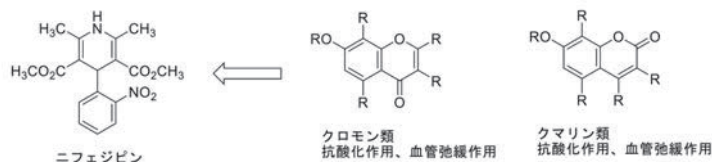
②アドレナリンβ受容体遮断薬

β受容体遮断薬は交感神経伝達物質アドレナリン類のβ受容体との作用を遮断して、拍出量の低下等によって、降圧作用を示す。β受容体にはβ₁受容体（心筋）とβ₂受容体（気管支）とがあり、初期に開発された遮断薬はこの2つの受容体いずれも遮断する非選択的なものであり、ぜんそく患者には禁忌であったが、その後、より安全なβ₁受容体選択的遮断薬が開発されてきた。当然であるが、β受容体遮断薬は、アドレナリンの構造を変換することにより開発されてきた。その結果、アリール基と側鎖の間にエーテル酸素を導入すると、β受容体を遮断する作用が発現することがわかり、β₁選択性の向上は、ベンゼン環上のエーテル側鎖のパラ位に酸素や窒素を含む置換基を導入することにより実現でき、アセプトロール等が開発された。



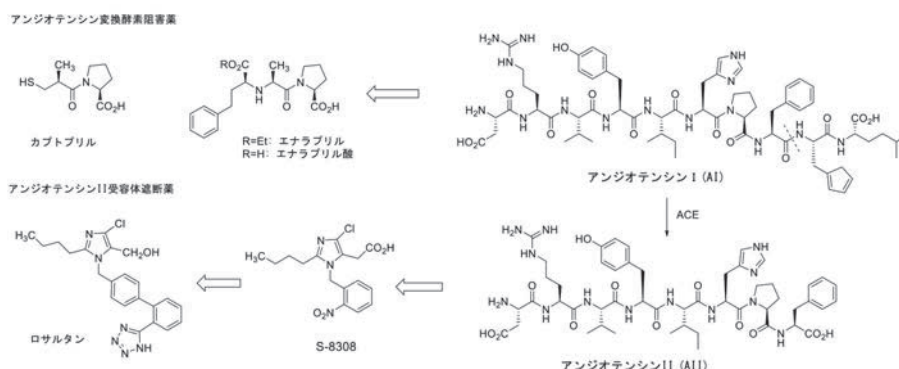
③カルシウムチャネル遮断薬（ジヒドロピリジン系カルシウムチャネル遮断薬）

血管平滑筋細胞は細胞内にカルシウムが流入すると収縮が起こり、血圧が上昇するので、このカルシウムチャネルを遮断すれば、血管が弛緩して、血圧が下がる。カルシウムチャネル遮断薬はいくつか種類があるが、その中でもジヒドロピリジン（正確には1,4-ジヒドロピリジン）系のカルシウムチャネル遮断薬は血管に対する選択性が高いため、降圧薬として広く用いられている。次にこの様なジヒドロピリジン類が医薬品として導入された経緯を示す。ジヒドロピリジン骨格がアセト酢酸エステル類、アルデヒド類、アンモニアを一度に加えて、ワンポットで簡単に合成できる新手法が開発され、ここで合成されたジヒドロピリジン類は冠血管や心機能に作用するクロモンやクマリンと構造が類似していたため、創薬を目指して各種ジヒドロピリジン類が合成された。その結果、最初にこの系の医薬品としてニフェジピンが開発された。構造上の特徴としては、1,4-ジヒドロピリジン骨格を有し、3位と5位には主としてエステル類を、また4位には置換フェニル基を持っている。さらにニフェジピンの構造の特徴を読み取る力があれば、インタビューフォーム（IF）を見なくても以下のことは推測できる。即ち、この医薬品は、ジヒドロピリジンという非常に酸化されやすい骨格を持っているので、生体内で薬物代謝酵素であるシトクロム450（CYP）により容易に酸化され、ジヒドロピリジン構造が安定なピリジンに変換されることが推測でき、CYPの阻害作用を有する医薬品や食物との併用は注意が必要であることは、容易に理解できるはずである。



④ レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系高血圧治療薬

レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系において産生されるアンジオテンシンII (AII) も昇圧作用に関与するので、AIIの産生を阻害するアンジオテンシン変換酵素阻害薬 (ACE阻害薬) やAIIが受容体に結合するのを阻止するアンジオテンシンII受容体遮断薬 (ARB) が開発された。なお、この系の医薬品としてレニン阻害薬も開発されたが、ここでは汎用されているACE阻害薬とARBについて概説する。



④-1 アンジオテンシン変換酵素阻害薬 (ACE阻害薬)

アンジオテンシン変換酵素 (ACE) はアンジオテンシンI (AI) を破線の部分で加水分解し、アンジオテンシンII (AII) に変換する酵素である。ACEは、活性中心に Zn^{2+} を有する金属プロテアーゼであり、その他に水素結合部位、イオン結合部位、2カ所の疎水性結合部位を有している。活性中心の構造を基に、ACE阻害作用を有する化合物が吟味され、最初に開発されたのが、カプトプリルである。SH基は Zn^{2+} とキレートし、プロリン骨格部分とメチル基は疎水性結合部位と相互作用し、カルボニル基は水素結合に、また、末端のカルボキシ基はイオン結合に関与する。その後、より有効なエナラプリルが開発された。これはプロドラッグであり、活性本体はジカルボン酸、すなわち、エナラプリル酸である。この場合、 Zn^{2+} とキレートするのは、カルボキシ基であり、新たに導入されたフェネチル基は、第3の疎水性結合部位との相互作用に関与して、ACEとの結合をより強固にした。

④-2 アンジオテンシンII受容体遮断薬 (ARB)

AIIがアンジオテンシン受容体 (AT1受容体) に結合すると血管が収縮して血圧が上昇する。従って、AIIが受容体に結合しないように遮断薬 (拮抗薬) を開発すれば、高血圧治療薬になるという考え方の基、経口投与可能な非ペプチド性ARBの開発に着手された。最初にイミダゾール酢酸誘導体 S-8308に降圧作用があるということが報告され、その後、引き続き検討され、最初にロサルタンが開発された。7種の市販されているARBの構造を比較して、構造から得られる医薬品情報について後述する。

以上、5種の高血圧治療薬を作用機序別に説明したが、降圧作用を示す作用機序によって、医薬品の構造が異なることが分かる。言い換えれば、構造を見ればその中に医薬品の情報が組み込まれているため、生体のどの部分に作用して、どのような働きをするか理解できるはずである。

今回は、ARBについて、もっと詳しく構造式を眺めてみる。同種同効薬の構造を比較するとさらに面白いことが理解できる。

文献

教科書レベルの医薬品化学に関する本はいくつか知られているが、ここでは4つの本を紹介する。

- 1) 「現場で役に立つ臨床医薬品化学」、臨床医薬品化学研究会編、2022、化学同人
- 2) 「化学構造と薬理作用」、西出喜代治、佐々木茂貴、柴田敏之編集、2015、廣川書店
- 3) 「パートナー医薬品化学」堀口よし江、宮田興子、齋藤俊昭編集、2017、南江堂
- 4) 「臨床への有機と薬理からのアプローチ」宮田興子、水谷暢明、土生康司著、2018、京都廣川書店

3月発刊!

JAPIC医療用医薬品集 普及新版2023

毎年大好評の『JAPIC医療用医薬品集 普及新版2023』を3月中旬に発刊いたします。

本書はコンパクトなA5判で2023年1月までの添付文書情報を収載しておりますので、昨年9月発刊の医療用医薬品集のハンディ版あるいは追補版としてもご活用いただけます。

《本書の特長》

- ・「JAPIC医療用医薬品集」収載内容から臨床で利用する頻度の高い〔組成、効能・効果、用法・用量、警告、禁忌、使用上の注意（重要な基本的注意、相互作用、副作用に関する項目等）、半減期〕を抽出、要点に絞って編集し、一回り小さいA5判のハンディサイズにまとめました。
- ・2023年1月時点までの約2,300成分、約21,000製品の最新医療用医薬品情報を収載しております。
- ・医療用医薬品集に比べページ数は約半分となり、価格もお求めやすくなっております。

◆価格：5,280円（税込）・A5判

〔お問合せ先〕事務局 渉外担当（TEL：0120-181-276、FAX：0120-181-461）



日本の医薬品 構造式集 2023

『日本の医薬品 構造式集 2023』を3月上旬に発刊いたします。

化学構造式にはきわめて多くの関連情報が含まれており、それらの情報から医薬品の代謝や薬理作用などを類推することができ有益です。最新の構造式を収載した書籍は他に見られないことから貴重な資料となっております。

《本書の特長》

- ・「JAPIC医療用医薬品集2023」収載成分から一部の高分子製剤、低分子製剤などを除く約1,500成分の構造式を収載しております。
- ・各成分には構造式のほか、一般名・化学名・薬効分類・効能効果・分子量・分子式を記載しております。
- ・索引は五十音（和文）索引とアルファベット索引の2種類を収録。五十音索引では製品名による検索ができます。

◆価格：1,980円（税込）・B5判

〔お問合せ先〕事務局 渉外担当（TEL：0120-181-276、FAX：0120-181-461）



外国政府等の医薬品・医療機器等の 安全性に関する規制措置情報より－(抜粋)

2022年12月1日～12月31日分のJAPIC WEEKLY NEWS (No.881-885) の記事から抜粋

■米FDA

- FDA Drug Safety Communication: 米FDA, 骨粗鬆症治療薬Prolia (denosumab) による治療を受けた透析患者における重度の低カルシウム血症のリスクを調査
<<https://www.fda.gov/media/163378/download>>
- Class I Recall: Baxter Hillrom, 近くにある医療機器との無線周波 (RF) 干渉のリスクのため, WatchCare Incontinence Management System (IMS) をリコール
<<https://www.fda.gov/medical-devices/medical-device-recalls/baxter-hillrom-recalls-watchcare-incontinence-management-system-ims-risk-rf-interference-nearby>>
- Class I Recall: Dewei Medical Equipment Co., 米FDAの承認等を受けていないDNA/RNA保存キットをリコール
<<https://www.fda.gov/medical-devices/medical-device-recalls/dewei-medical-equipment-co-recalls-dnarna-preservation-kits-are-not-authorized-cleared-or-approved>>
- Class I Recall: Remel, Inc, 誤った感受性結果の可能性のリスクのため, Thermo Scientific Gram Negative IVD AST Sensititre Plateをリコール
<<https://www.fda.gov/medical-devices/medical-device-recalls/remel-inc-recalls-thermo-scientific-gram-negative-ivd-ast-sensititre-plate-risk-potential-false>>
- Class I recall: TeleflexおよびArrow International, LLC, Arrow MAC Two-Lumen Central Venous AccessおよびPressure Injectable Arrowgard Blue Plus Three-Lumen Central Venous Catheter (CVC) Kitsをリコール
<<https://www.fda.gov/medical-devices/medical-device-recalls/teleflex-and-arrow-international-llc-recall-arrow-mac-two-lumen-central-venous-access-and-pressure>>
- Class I recall: Teleflex, Inc.の子会社であるArrow International, LLC, バッテリー稼働時間が予想外に短いため, Arrow AutoCAT 2およびAC3 Intra-Aortic Balloon Pumpsをリコール
<<https://www.fda.gov/medical-devices/medical-device-recalls/arrow-international-llc-subsiary-teleflex-inc-recalls-arrow-autocat-2-ac3-intra-aortic-balloon>>
- Whele LLC, 電気ショック, 熱傷, 発疹を含む損傷のリスクがあるため, Mighty Bliss Electric Heating Padsをリコール
<<https://www.fda.gov/medical-devices/medical-device-recalls/whele-llc-recalls-mighty-bliss-electric-heating-pads-due-injury-risks-including-electric-shocks-skin>>

■EU・EMA

- Direct healthcare professional communication (DHPC): terlipressin: 1型肝腎症候群 (1型HRS) 患者における重篤または致死的な呼吸不全および敗血症/敗血症性ショック
<https://www.ema.europa.eu/en/documents/dhpc/direct-healthcare-professional-communication-dhpc-terlipressin-serious-fatal-respiratory-failure/septic-shock-patients-type-1-hepatorenal-syndrome-type-1-hrs_en.pdf>

■英MHRA

- dupilumab (Dupixent▼): 眼の副作用のリスクと迅速な治療の必要性
<<https://www.gov.uk/drug-safety-update/dupilumab-dupixentv-risk-of-ocular-adverse-reactions-and-need-for-prompt-management>>

■豪TGA

- 膝インプラントに使用されるNexGen Stemmed Option脛骨コンポーネント: Hazard alert—予想より高い再置換率
<<https://www.tga.gov.au/safety/safety/product-alerts/nexgen-stemmed-option-tibial-component-used-knee-implants>>

■ニュージーランド Medsafe

- Monitoring communication: clonidineによる痙攣発作の潜在的リスク
<<https://www.medsafe.govt.nz/safety/Alerts/SeizuresWithClonidine.asp>>

■シンガポール HSA

- 外用corticosteroidsとステロイド外用薬離脱反応
<<https://www.hsa.gov.sg/announcements/safety-alert/topical-corticosteroids-and-risk-of-topical-steroid-withdrawal>>
- Janus Kinase (JAK)阻害剤と主要有害心血管イベント, 悪性腫瘍, 血栓症および死亡のリスク
<[https://www.hsa.gov.sg/announcements/safety-alert/janus-kinase-\(jak\)-inhibitors-and-risk-of-major-adverse-cardiovascular-events-malignancy-thrombosis-and-death](https://www.hsa.gov.sg/announcements/safety-alert/janus-kinase-(jak)-inhibitors-and-risk-of-major-adverse-cardiovascular-events-malignancy-thrombosis-and-death)>

JAPIC事業部門 医薬文献情報 (海外) 担当

記事詳細およびその他の記事については、JAPIC Daily Mail (有料) もしくはJAPIC WEEKLY NEWS (無料) のサービスをご利用ください (JAPICホームページのサービス紹介: <<https://www.japic.or.jp/service/>> 参照)。JAPIC WEEKLY NEWSサービス提供をご希望の医療機関・大学の方は、事務局 渉外担当 (TEL 0120-181-276) までご連絡ください。

図書館で受け入れた書籍をご紹介します。

この情報は附属図書館の蔵書検索 (<https://tech.libblabo.jp:53081/blabo/home32.stm>) の図書新着案内でもご覧いただけます。

これらの書籍をご購入される場合は、直接出版社へお問い合わせください。

閲覧をご希望の場合は、JAPIC附属図書館 (TEL 03-5466-1827) までお越しください。

〈配列は洋書、和書別に書名のアルファベット順、五十音順〉

書 名	著 者	出版者	出版年月
British Pharmacopoeia 2023	British Pharmacopoeia Commission	The Stationery Office	2022年
日本の新薬-新薬承認審査報告書集- 第112巻～第120巻	一般財団法人日本医薬情報センター 編	一般財団法人 日本医薬情報センター	2022年12月

情報提供一覧

2023年1月1日～1月31日提供

情報提供一覧		発行日等	JAPIC作成の医薬品情報データベース		更新日
〈出版物・CD-ROM等〉			〈iyakuSearch〉 Free	https://database.japic.or.jp/	
1. 「一般用医薬品 (経済課コード)」 2022年12月分 (HP定期更新情報掲載)		1月 1日	1. 医薬文献情報		月 1 回
2. JAPIC 「医療用・一般用医薬品集インストール版 2023年1月版」		1月31日	2. 学会演題情報		月 1 回
3. 「JAPIC NEWS」 No.465 2023年2月号		1月31日	3. 医療用医薬品添付文書情報		毎 週
〈医薬品安全性情報・感染症情報・速報サービス等〉 (郵送、電子メール等で提供)			4. 一般用医薬品添付文書情報		月 1 回
1. 「JAPIC Pharma Report海外医薬情報速報」		毎 週	5. 臨床試験情報 ※		随 時 (1月20日更新停止)
2. 「医薬文献・学会情報速報サービス (JAPIC-Qサービス)」		毎 週	6. 日本の新薬		随 時
3. 「JAPIC-Q Plusサービス」		月 1 回	7. 学会開催情報		毎 日
4. 「JAPIC-Q 医療機器情報サービス」		月 2 回	8. 医薬品類似名称検索		随 時
5. 「外国政府等の医薬品・医療機器の安全性に関する措置情報サービス (JAPIC Daily Mail)」		毎 日	9. 効能効果の対応標準病名		月 1 回
6. 「JAPIC Weekly News」		毎 週	〈iyakuSearchPlus〉	https://database.japic.or.jp/	
7. 「感染症情報 (JAPIC Daily Mail Plus)」		毎 週	1. 医薬文献情報プラス		月 1 回
			2. 学会演題情報プラス		月 1 回
			3. JAPIC Daily Mail DB		毎 日

※臨床試験情報JapicCTIはJRCT (<https://jrct.niph.go.jp/>) へ統合されます。

外部機関から提供しているJAPICデータベース

〈株式会社ジー・サーチJDreamⅢから提供〉 <https://jdream3.com/>

〈株式会社日本経済新聞社から提供〉 <https://telecom.nikkei.co.jp/>

平成10年1月～令和3年12月承認分までの審査報告書の全文を収録！

日本の新薬

— 新薬承認審査報告書集 —

全120巻

◆最新の9巻を刊行。全120巻に!!

新薬97品目を追加し、全巻では1,508品目を収録。

◆新薬開発、薬事・市販後対応、医学・薬学教育に!!

本書は、新薬の承認審査における厚生労働省の『審議結果報告書』および(独)医薬品医療機器総合機構等の『審査報告書』をすべて収録しております。

◆お得で便利なセットでの購入をお勧めします!!

各巻 24,200円(税込)

追加9巻セット 108,900円(税込)

※上記価格とは別に、JAPIC 維持会員様向けの割引価格をご用意しております。

一般財団法人 日本医薬情報センター (JAPIC) 編集・発行
丸善出版 株式会社 発売JAPIC <https://www.japic.or.jp/>

上記書籍の他、電子カルテやオーダーリングシステムに搭載可能なJAPIC添付文書関連データベース(添付文書データ及び病名データ)の販売も行っております。データの購入希望もしくはお問い合わせは事務局 渉外担当 (TEL 0120-181-276) まで。



このコーナーは薬用植物や身近な植物についてのヒトクチメモです。リフレッシュにどうぞ!!

つたばうらん

「蔦葉海蘭」と書く。学名:Cymbalaria muralis P.Gaertn., B.Mey. & Scherb. 英名:ivy-leaved toadflax. おおばこ科つたばうらん属。つる性多年草。原産地:地中海周辺、大正時代に渡来。紫色の花には筋がある。花が終わると楕円形の果実がつく。Iridoid系Muralioside配糖体(抗癌拮活性)等含有。(hy)

JAPICホームページより
<https://www.japic.or.jp/>

HOME

サービスの紹介

ガーデン

Topページ右下部の「アイコン」からも閲覧できます。