

## 2. 薬物動態に起因する相互作用 (continued)

### ② 分布過程の相互作用:

アルブミンに対するタンパク結合に競合阻害(後で述べる)

### ③ 代謝過程における相互作用

・CYPを誘導する薬物、嗜好品

喫煙: CYP1A2 (喘息治療薬であるテオフィリンの代謝亢進)

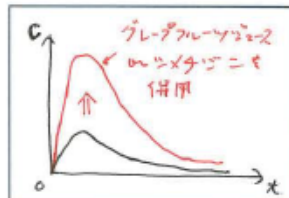
フェニバルピタール、フェニトイン、リファンピシム、セントジョーンズワート: CYP3A4を誘導

・CYPを阻害する薬物、飲食物

小腸粘膜上のCYP3A4をグレープフルーツジュースが阻害(ニゾジリピンとの併用例の血中濃度推移)

#### 競合代謝阻害の例

CYPのヘムに結合する: シメチジン、イトコナゾール  
CYPと安定な複合体を形成する: エリスロマイシン



シメチジンのイミダゾール環: C1=CN=C(N1)C

イトコナゾールのトリアゾール環: C1=NC=NC=N1

⇒ CYPのヘムに両配位結合して阻害する。

## 2. 薬物動態に起因する相互作用 (continued)

### ④ 排泄過程における相互作用

・尿細管分泌過程での阻害: 同じトランスポーターで輸送される薬物同士の競合阻害例)有機アニオン輸送系トランスポーターでのプロベネシドとペニシリン  
有機カチオン輸送系トランスポーターでのシメチジンとプロカインアミド

⇒ 尿中排泄率が低下し、血中平均濃度↑

・尿細管再吸収過程での相互作用

尿のpHを下げる薬物(塩化アンモニウムなど)は弱酸性薬物の再吸収が促進し腎排泄が抑制される。弱塩基性薬物はその逆になる。

尿のpHを上げる薬物(炭酸水素ナトリウム、アセタゾラミドなど)は弱塩基性薬物の再吸収が促進し腎排泄が抑制される。弱酸性薬物はその逆になる。

### ⑤ p-糖タンパク質との薬物相互作用

・血液脳関門: シクロスポリンが抗がん薬の脳内から血管への排出を阻害して抗がん薬の中樞毒性が発生する。

消化管上皮細胞、腎の近位尿細管上皮細胞、肝細胞胆管膜、などにおいても発現し、薬物の排泄に関与している。

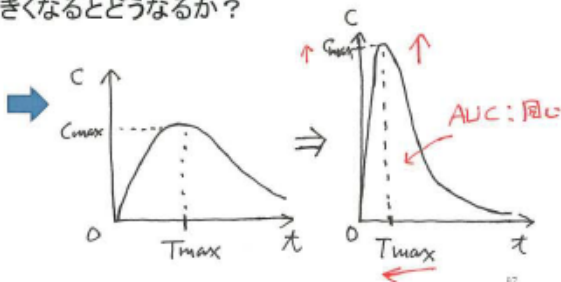
速度的バイオアベイラビリティ: 薬物が全身の循環血に入る速度と薬物の濃度

指標は  $C_{max}$  と  $T_{max}$

例) 100%吸収される薬物の場合、  
 $k_a$  (吸収速度定数) が大きくなるとどうなるか?

$C_{max}$  は高くなる(↑)

$T_{max}$  は短くなる(↓)



生物学的同等性 (バイオエクイバレンス: bioequivalence) とは?

同一量の同一薬物を含む製剤でも、製造方法が異なったりすると同じ製剤とはいえない。

- ・生物学的に同等性であることを示す必要がある。
- ・有効性、毒性に差がないことを証明する必要がある。

しかし、薬効試験、毒性試験などをもう一度やるのは大変!! そこで、

量的BA (AUC) が同じで  
速度的BA ( $C_{max}$ ,  $T_{max}$ ) も同じであれば

生物学的に同等とする

先発医薬品に対し後発医薬品の治療効果は同じ  
ということの保証にも使用する。

