

学籍番号					氏名	評価
					解答例	

裏書禁止

[1] 次の言葉、事項を簡潔に説明しなさい。(5点×6) (基礎・アドバンス)

1) アムビゾーム 教科書(p.223)、添付文書 参照

真菌症に対するアムホテリシン B のリポソーム製剤。アムホテリシン B は真菌の細胞膜成分であるエルゴステロールに高い親和性を有し、これと結合することにより真菌を死滅させる。一方、動物細胞膜のコレステロールに対しても低いながら親和性を有している。アムホテリシン B は、リポソーム中のコレステロールとの親和性によってリポソームに保持され、真菌に対する膜障害作用を維持しつつ、動物細胞に対する膜障害活性が低減されている。

2) パラシクロビル 教科書(p.217, p.221)、添付文書 参照

アシクロビルをバリンで修飾したプロドラッグ。経口投与後の吸収率はアシクロビルより高く、吸収後速やかにアシクロビルに変換される。アシクロビルもプロドラッグであり、ウイルス感染細胞内のウイルス性チミジンキナーゼによって選択的にリン酸化が開始されて抗ウイルス活性を示す。そのため、ウイルス非感染細胞に対する障害性が低い。

3) ビスダイン 教科書 (p.221, p.223)、添付文書 参照

あらかじめ注射投与されたポルフィリン関連化合物を病変部に集積させ、外部から照射されたレーザー光によって励起されて活性酸素を生成し、薬効を発揮させる光線力学療法に用いられるリポソーム製剤。新生血管に蓄積しやすいペルテポルフィリンを含有し、ペルテポルフィリンの LDL への分配、LDL リセプターへの結合を経て新生血管に蓄積し、レーザー照射による新生血管阻害により薬効を発揮する。

4) リュープリンの製法 アドバンス A4-3 参照

水溶性の薬物とゼラチンの水溶液を、水にとけない PLGA を溶かしたジクロロメタンに投入して分散させて W/O エマルジョンを作る。これを、分散剤 PVA 水溶液に投入して W/O/W 多相エマルジョンを作る。これを温めて揮発性のジクロロメタンを蒸発させていくと、PLGA を溶かしていたジクロロメタンがなくなることにより、PLGA が析出して固体の粒子となる。最後に、連続相の水分と、薬物を溶解している粒子内水相の水分を凍結乾燥で除去する。

5) 高分子ミセル 教科書 (p.224)、アドバンス 7 参照

PEG の親水性ブロックと、ポリアスパラギン酸の疎水性ブロックからなるブロック共重合体は、水中では自己組織化して、疎水部をコア、親水部をシェルとする安定なミセルを形成するため、薬物運搬体として利用される。疎水性制癌剤はこのコア部に分配し、水溶性制癌剤は、アミド結合やエステル結合によってアスパラギン酸に共有結合させる。抗体やリガンドを PEG のフリーの末端に結合させると、ミセル表面にそれらを露出させることができる。

6) 癌中性子捕捉療法の原理 (アドバンス 8 参照)

身体への障害性の低い熱中性子と核反応を起こしやすい B-10 や Gd-157 を腫瘍へ送達し、体外から熱中性子を照射する。核反応によって、それぞれアルファ線やガンマー線が発生し、それらが周辺のがん細胞を死滅させることによってがんの治療を行う。特に、B-10 から発生するアルファ線は飛程が 9 μm であることから、B-10 を取り込んだ細胞のみを選択的に殺傷することが可能である。

[2] ポリエチレングリコールは重要な製剤材料である。これを「添加剤」として用いたり、「化学修飾」したりして機能性を高めた例を四種類 (上記の高分子ミセルを除く) 挙げて、その物性と働き・効果の関係を説明しなさい。(8点) (基礎)

1) マクロゴール軟膏

水溶性軟膏基剤として用いられる。医薬品の溶解性に優れる。水洗除去が容易である。

液体のマクロゴール 400 と固体のマクロゴール 4000 を加熱混合して適度な稠度の軟膏とすることができる。

2) コーティングに用いる高分子の可塑剤

可塑化のみならず、高分子の結合力を低下させ、微粒子を凝集なくコーティングするのに有効である。

3) 非イオン性界面活性剤の親水基を構成

非イオン性で、生体への作用が緩和であるため、界面活性剤の極性基として用いられる。経口剤のみならず、注射剤においても Tween 80 や HCO 60 が用いられている。

4) PEG 化医薬 教科書参照 (p.224, p.236)

タンパク質などの高分子医薬品の分子に PEG を結合させることにより、抗原性を低下させる、高分子化による腎クリアランスの低下、RES への取り込みの抑制、などの効果が表れる。これにより、血中滞留性が向上し、効果は持続する。しかし、副作用も持続するので注意を要する。

その他、リポソームの表面修飾など。

〔3〕 癌治療に用いる微粒子キャリアーについて以下の質問に答えなさい。(16点) (アドバンス)

1) 体循環経路で固形癌治療を行うとき、微粒子はどのような性質を有するように設計すべきか。

腫瘍血管は基底膜がなく、100 nm 程度以下の粒子であれば透過する。一方、正常血管壁は 50 nm 以上の粒子は透過しない。従って、粒子径を 50-100 nm にすることによって、粒子の腫瘍への選択的蓄積が可能になる。ただし、血中滞留性が低い場合には、循環中に腫瘍血管壁を通過する機会が少なくなるため、滞留性を高める必要がある。そのために、通常は粒子表面を PEG で被覆する。これによって、粒子が補体系や RES によって処理・捕捉されるのを回避することができ、粒子は血中で長時間滞留することができるようになる。腫瘍組織に浸透した粒子は腫瘍細胞と接触して取り込まれるのが望ましく、そのため腫瘍細胞に高度に発現している分子・リセプターの抗体やリガンドを表面修飾する場合がある。ただし、このようにして付与した粒子—細胞間の結合が強すぎる場合には、血管周辺の細胞のみに粒子が結合し、固形癌に広く・深く粒子が分布しなくなり、腫瘍を消滅させることが困難になる (BSB 仮説)。

2) 腫瘍内直接投与で固形癌治療を行うとき、運搬体はどのような性質を有するように設計すべきか。

上記のように、粒子径が 100 nm 以下であると、粒子は血中へ漏出しやすいため、300 nm 以上の粒子径であることが望ましい。300 nm—3 μm の粒子は食作用も受けやすい。さらに、細胞表面は通常は負に荷電しているため、粒子—細胞の結合を起こして食作用による細胞内取り込みを誘発するには、粒子表面は正に荷電している方が望ましい。この結合が強すぎたり、粒子径が大きすぎたりすると腫瘍内での粒子の拡散が困難になり、粒子の分布が注射部位に局在化して、完全な治療が困難になる。

〔4〕 徐放性製剤に関する以下の質問に答えなさい。(16点) (応用・アドバンス)

1) 図 1 に示すハルナール D錠に含まれる粒子に用いられている物質の役割について説明しなさい。

Eudragit L30D: 腸溶性高分子であり、胃の中での薬物溶出を抑える。

エチルセルロース: 水不溶性高分子であり、薬物の徐放性のための膜を形成する。

HPMC: 水溶性高分子であり、エチルセルロース膜の薬物透過性を制御するための細孔形成剤である。

セルロース: この粒子を流動層コーティング法で微細に作るための担体粒子である。

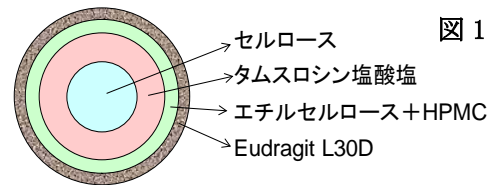


図 1

2) 顆粒剤は、図 2 に一例を示すセパミット R カプセルのように腸溶性にするだけで徐放性製剤となりうる。それにもかかわらず、図 3 に血中動態を示すハルナール D錠では図 1 のような構造にした意図は何か、説明しなさい。

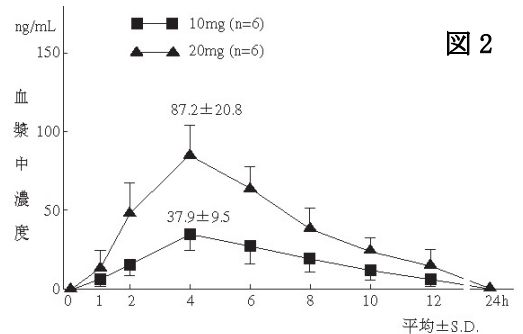


図 2

図 2 は、腸溶性顆粒の胃からの排出は 4—5 時間で終了していることを示している。単純な腸溶性顆粒は、個々の粒子がそれぞれ異なる胃内滞留時間を経て排出された小腸で速やかに溶解するため、この時点で薬物の吸収は終了する。それまでに血中に移行した薬物は、固有の半減期で排泄されるのみとなる。このことは、効果の持続時間は 12 時間程度が限界となることを意味し (図 2)、1 日 2 回投与が必要となる。これに対して、図 1 の粒子は、胃の中にある間は腸溶性の Eudragit L30D 膜のために薬物を溶出せず、粒子が小腸に移行してから腸溶性膜が溶解することにより薬物の徐放性溶出が始まる。単純な腸溶性顆粒とは異なり、エチルセルロース膜のため、10 時間にわたる徐放性が達成でき (図 3)、1 日 1 回投与製剤とすることが可能になる。

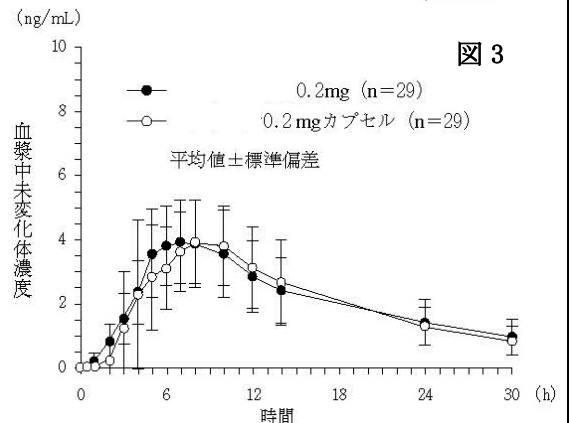


図 3

図 2、図 3 は単回投与後の血中動態