

### Aさん 道薬誌1月号『ブラッシュアップ講座についての実践記録』

テーマ：ベンゾジアゼピンについての基礎知識

学習内容：道薬誌1月号(Vol.40 No.1 (2023)) P35-39

#### この研修のまとめ：

学習目的・ベンゾジアゼピン系薬剤の基礎をブラッシュアップする。

学んだこと：

- ・GABAの受容体にはA、B、Cのサブタイプが存在⇒GABA<sub>A</sub>受容体が抑制性の機能を持つ
- ・GABAが、GABA<sub>A</sub>受容体に結合すると、Cl<sup>-</sup>チャネルが開き、Cl<sup>-</sup>が細胞内に流入して細胞膜の電位を下げる事で神経細胞の興奮を抑制する

・GABA<sub>A</sub>受容体を構成するサブユニット⇒19種類( $\alpha 1 \sim \alpha 6$ 、 $\beta 1 \sim \beta 3$ 、 $\gamma 1 \sim \gamma 3$ 、 $\delta$ 、 $\epsilon$ 、 $\theta$ 、 $\pi$ 、 $\rho 1 \sim \rho 3$ )

GABA結合部位： $\alpha$ と $\beta$ の接合面に存在

BZ結合部位： $\alpha$ と $\gamma$ の接合面に存在

- ・典型的なBZ薬はサブユニットとして $\alpha 1$ 、 $\alpha 2$ 、 $\alpha 3$ 、 $\alpha 5$ を含むGABA<sub>A</sub>受容体に結合。

各サブユニットの作用や機能

$\alpha 1$ ：鎮静、健忘、抗けいれん作用、依存性

$\alpha 2$ ：抗不安作用

$\alpha 2$ 、 $\alpha 3$ 、 $\alpha 5$ ：筋弛緩作用

$\alpha 5$ ：耐性や認知機能

- ・非BZ系薬：BZ骨格を有しないが、BZ結合部位に作用する薬物(現在ゾピクロン、エスゾピクロン、ゾルピデム)

- ・ゾピクロン結合サブユニット： $\alpha 1$ 、 $\alpha 2$ 、 $\alpha 3$ 、

$\alpha 5$ (特に $\alpha 1$ 、 $\alpha 5$ を介した作用が強い)

エスゾピクロン結合サブユニット： $\alpha 1$ 、 $\alpha 2$ 、 $\alpha 3$ 、 $\alpha 5$ (特に $\alpha 2$ 、 $\alpha 3$ を介した作用が強い)

ゾルピデム結合サブユニット： $\alpha 1$ 、 $\alpha 2$ 、 $\alpha 3$ ( $\alpha 1$ に対して、 $\alpha 2$ および $\alpha 3$ よりも約20倍親和性が高い)

上記より $\alpha 1$ に選択性が高ければ、筋弛緩作用のない(転倒のリスクが少ない)睡眠薬となるはずであるが、実際には非BZ系薬も転倒のリスク因子とされている。

- ・以前、BZ結合部位は $\omega 1$ 、 $\omega 2$ 、 $\omega 3$ 受容体で分類されていた⇒現在は $\alpha$ サブユニットにより分類されるのが一般的( $\omega 1$ が $\alpha 1$ 、 $\omega 2$ が $\alpha 2$ 、 $\alpha 3$ 、 $\alpha 5$ に相当)

感想：

最近ではオレキシン受容体拮抗薬やメラトニン受容体作動薬が主流となっているが、医療現場では未だにBZ薬が頻回に処方されているのが現状である。また長期使用における薬物依存も問題となっているため、今回BZ薬の知識をブラッシュアップできた事は良い機会となった。

小生の学生時代、BZ結合部位は $\omega 1$ 、 $\omega 2$ 、 $\omega 3$ 受容体で分類されており、現在 $\alpha$ サブユニットで分類されていることも知らなかった。よって今後資料を読む際に活用したい。

**Bさん 道薬誌5・6月号『話題のクスリについての実践記録』**

テーマ(タイトル)：道薬誌、話題の薬196「オンデキサ静注用」を読んで

学 習 内 容：道薬誌5・6月号 (Vol.40 No.5・6 (2023)) P56-60

この研修のまとめ：道薬誌、話題の薬196「オンデキサ静注用」を読んで。

NVAFによる脳血栓の予防には、抗凝固療法が広く用いられている。出血性の副作用発現も知られている。しかし、これまで第Xa因子阻害剤投与下での重篤な出血発現には中和剤がなかった。

遺伝子組み換えによるデオイタンパクにより、第Xa因子に結合し非結合型第Xa因子の減少による活性化の低下。また活性部位の置き換えにより凝固促進も示さない。との機序。

適応は、「直接作用型第Xa因子阻害剤投与中の患者における生命を脅かす出血又は止血困難な出血の発現時の抗凝固作用の中和」である。

実際の使用法は、A法とB法分けられる。消失半減期は約5時間。副作用はやはり、血栓系の副作用が多い。止血完了や原因疾患の治療後、速やかに第Xa因子阻害剤再開の必要があ

るだろう。また副作用の対処には、症状はもちろんだが、血栓をすぐに確認・治療可能な施設が必要なので、いろいろな解決しなければならないことがある。

治験データ(ⅢB・Ⅳ)の解析において気になったのが、エドキサバンだけが中和効果が小さかったこと。

また、ヘパリンの抗凝固作用を阻害する可能性があるところだった。

治験の件数も限られているため、今後の臨床現場でのデータの蓄積による、投与方法や副作用対策、抗凝固剤の再開時期などのアップデートに期待する。

また、中和抗体が出たので、出血性副作用の予後が少しでも改善されれば嬉しい。

抗凝固剤の副作用の説明時に、効きすぎて出血を起こしたら中和する薬の使用があるというだけで、患者の不安は減少すると思う。

## コメント：

道薬誌8月から始まりましたJPALS実践記録(ポートフォリオ)の第2回のコメントになります。皆様お仕事でお忙しいとは思いますが、自己学習の成果を記録にすることで、学習内容の定着および知識をアップデートさせ、より確実なものにするためにポートフォリオにチャレンジしてみてください。

Aさんのポートフォリオは、ベンゾジアゼピン系薬剤の基礎について学習したことをまとめています。ベンゾジアゼピン系薬剤のブラッシュアップを学習目的とされています。ポートフォリオにはその点が明確に記載されており、目的としたブラッシュアップが達成されていると思います。また、感想にもあるように、過去と最新の知見を自分なりに繋げて知識の整理をされていることが素晴らしいと思います。

Bさんのポートフォリオは、直接作用型第Xa因子阻害中和剤について学習した内容をまとめています。直接Xa阻害剤による出血時の具体的な中和剤の使い方から治験データの詳細といった、かなり深いところまで学習されている内容だと思います。追加されるとすれば、先行して発売されているダビガトランの特異的中和剤にふれてみても良いと思います。

(北海道医療大学薬学部 講師 早坂 敬明)