

3年次前期 専門科目群 I
(必修科目) 2単位

医療薬剤学 I 10回目

生物薬剤学講座
児玉庸夫

医療薬剤学 I は医薬品の有効性と安全性を基礎から理解するための学問

医薬品

有効性

安全性

講義の内容(1)

- 第1回 薬物の生体内運命
- 第2回 薬物の副作用(薬物有害反応)(小テスト)
- 第3回 薬物の循環系移行と排泄(小テスト)
- 第4回 薬物の投与方法と経口投与製剤(小テスト)
- 第5回 薬物の吸収と影響因子(1)(小テスト)
- 第6回 薬物の吸収と影響因子(2)(小テスト)
- 第7回 薬物の運命、副作用(薬物有害反応)、及び吸収のまとめと演習(中間テスト)

講義の内容(2)

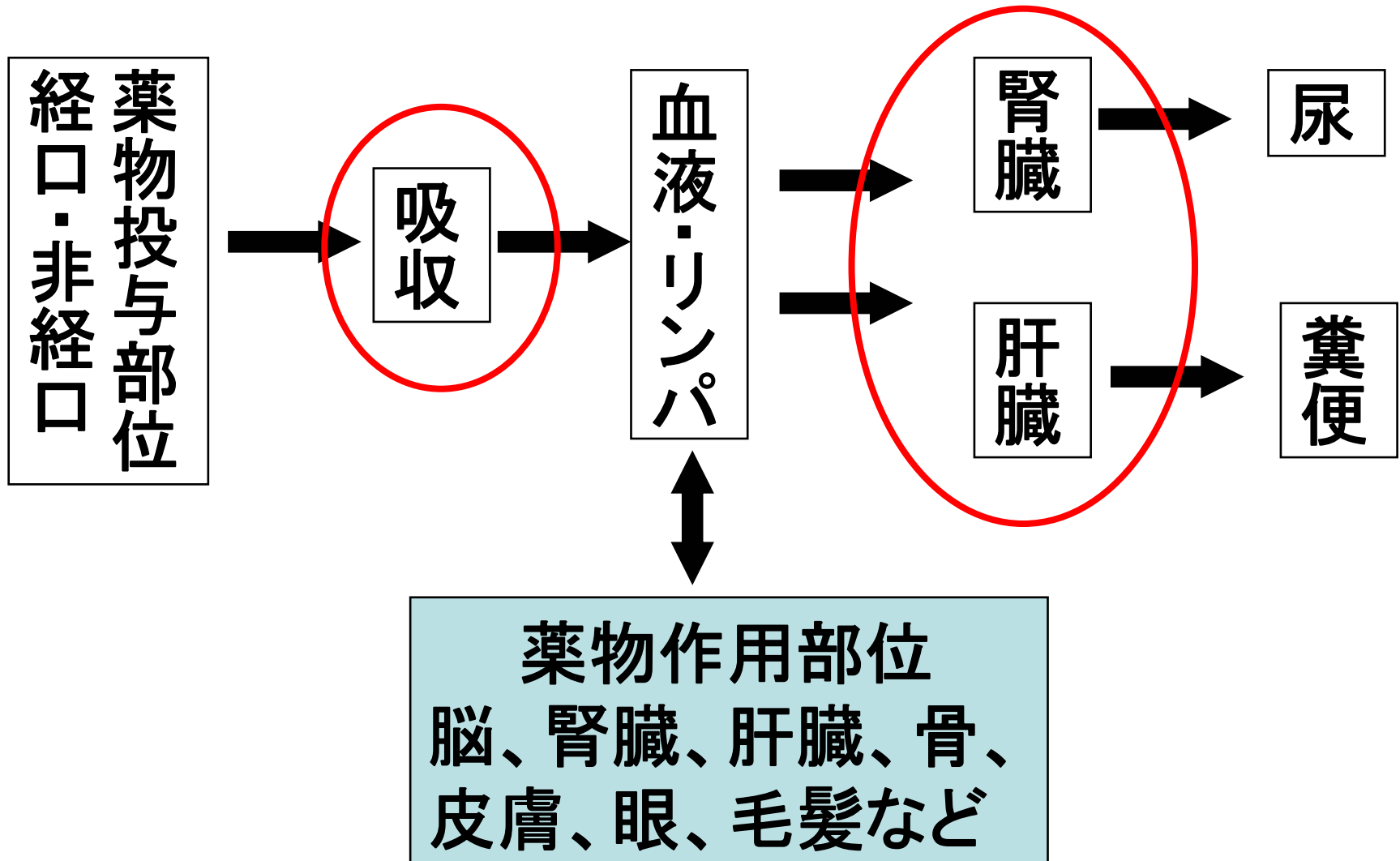
- 第8回 薬物の生体内分布(小テスト)
- 第9回 薬物の体液中での存在形態と分布容積(小テスト)
- 第10回 薬物代謝と薬効(小テスト)
- 第11回 薬物の排泄(小テスト)
- 第12回 薬物の相互作用(小テスト)
- 第13回 演習

第10回 薬物代謝と薬効

- 薬物代謝様式と薬物代謝酵素の役割、肝クリアランス、及び薬物代謝が薬効に及ぼす影響について説明できる。
- 薬剤師国家試験
 - 医2A-d、代謝
 - 医2A-g、疾患時における薬物動態

薬物の生体内運命

吸収・分布・代謝・排泄 (ADME)



薬物代謝

- ・ 薬物代謝とは、薬物が生体内において酵素等によって化学変化を受けることである
- ・ 薬物代謝の結果、生成される化合物を代謝物 (metabolite) という。これに対し、代謝を受ける元の化合物を未変化体もしくは親化合物という
- 親化合物と活性代謝物の例

| 親化合物 | 活性代謝物 |
|----------|-----------|
| プリミドン | フェノバルビタール |
| アミトリプチリン | ノルトリプチリン |
| イミプラミン | デシプラミン |
| アロプリノール | オキシプリノール |

薬物代謝酵素

- 薬物代謝に関与する酵素群は、肝臓(重要)、消化管、腎臓、肺、及び皮膚に存在する
- 薬物代謝酵素は、脂溶性の高い(極性の低い)化合物を極性化する

代謝物

- ・ **代謝物の一般的な特性として**
 - ①極性が増加
 - ②薬理活性が減少
 - ③分子量が増加
 - ④場合によっては、pKaが酸性に移行（尿細管再吸収の低下）
- ・ 代謝物の特性として、腎排泄の増加（尿細管再吸収の低下）と肝排泄の増加（極性と分子量の増加）がみられるため、体外への排泄が速まる

薬物代謝の様式(1)

- ・ 薬物代謝の様式は、酸化、還元、加水分解を行う**第Ⅰ相反応**、及び抱合を行う**第Ⅱ相反応**に大別される
- ・ 多くの薬物は、一つ以上の代謝経路で代謝されたり、一つ以上の代謝反応を連続的に受ける

薬物代謝の様式(2)

- ・ **第 I 相反応**は、元の化合物に水酸基(-OH)、アミノ基(-NH₂)、カルボキシル基(-COOH)、スルフヒドリル基(-SH)などの官能基を導入したり、導出させたりする反応である
- ・ 第 I 相反応の速度は、第 II 相反応に比べて一般に遅いため、薬物代謝全体の律速過程となることが多い

薬物代謝の様式(3)

- ・ **第Ⅱ相反応**は、第Ⅰ相反応の結果生じた特定の官能基(水酸基(-OH)、アミノ基(-NH₂)、カルボキシル基(-COOH)、スルフヒドリル基(-SH)など)に対する**合成(抱合)反応**である
- 第Ⅰ相反応により、脂溶性薬物の極性は増大するが、官能基に生体内極性成分が結合する第Ⅱ相反応(抱合)により、極性がさらに増し、尿あるいは胆汁中に排泄されやすくなる

薬物代謝の様式(4)

- ・ ヒトにおける第Ⅱ相反応には、**グルクロン酸抱合**、硫酸抱合、グリシン抱合、アセチル抱合、メチル抱合、グルタチオン抱合などがある
- ・ 元の化合物に抱合反応の標的となる官能基が既に存在すれば、第Ⅰ相反応を経ずに第Ⅱ相反応が起こることもある

第 I 相反応－酸化反応－(1)

- ・ 脂溶性の高い(極性の低い)化合物を、酵素的に酸化する反応である
- ・ ミクロソーム分画に局在するシトクロム P450 (P450、CYP) は、酸化反応を触媒する酵素であり、多くの医薬品の代謝に関与するため重要である

第 I 相反応－酸化反応－(2)

| ミクロソーム分画に局在 | 細胞質に局在 | ミトコンドリア分画に局在 |
|-------------------------|-------------------|-----------------|
| シトクロムP450 (P450、CYP) | アルコール脱水素酵素 (ADH) | モノアミン酸化酵素 (MAO) |
| フラビン含有モノオキシゲナーゼ (FMO) | アルデヒド脱水素酵素 (ALDH) | |

第 I 相反応－酸化反応－

シトクロムP450(1)

- ・ シトクロムP450(P450、もしくはCYP)は、ミクロソーム画分に局在する、約500個のアミノ酸からなる、分子量約50000の、膜結合性ヘムタンパクである
- ・ P450酵素群は、基質特異性が低い(1つのP450分子種で、構造の異なる多くの薬物を基質とすることができる)

第 I 相反応－酸化反応－ シトクロムP450(2)

- ・ P450の酵素活性は、併用薬物や環境因子による阻害や誘導を受ける
- ・ P450には**遺伝的多型** (genetic polymorphism、**表現型**と**遺伝子型**に分類される)を示す分子種がある。
- ・ **遺伝的多型** (genetic polymorphism)とは、**遺伝的に通常とは異なる形質** (酵素活性が著しく低いか、ほとんど欠損)をもつ個体が、**人口の1%以上**存在することをいう

第 I 相反応－酸化反応－

シトクロムP450(5)

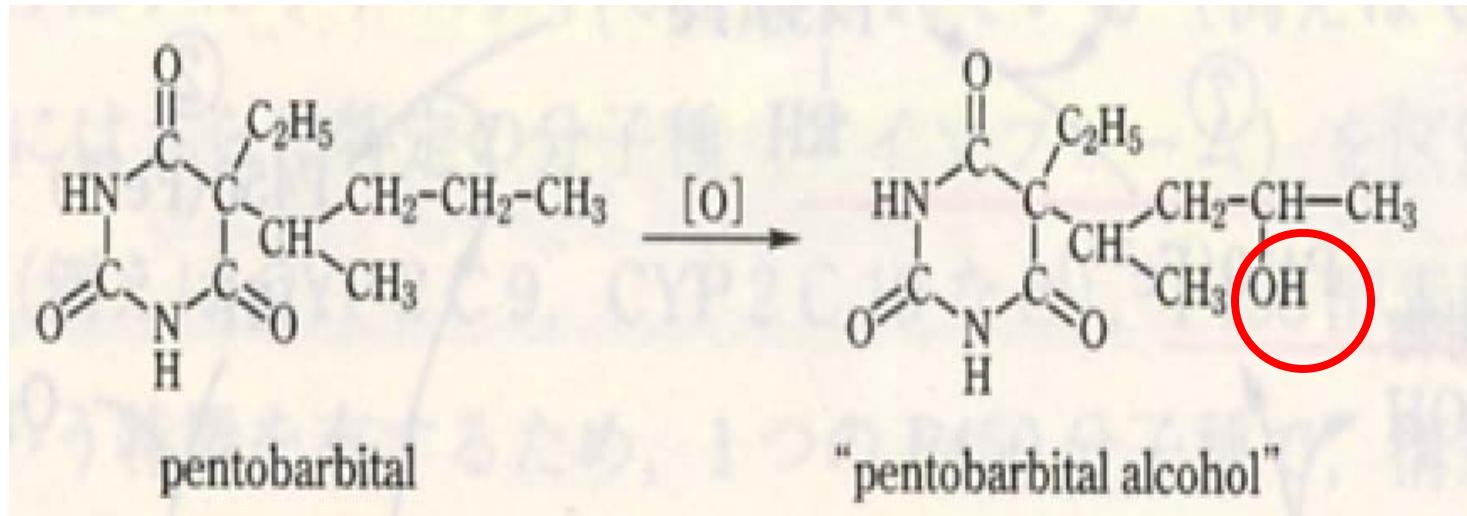
- ・ 哺乳動物のP450には約100個の分子種があり、アミノ酸配列の相同性が40%を超える場合を群(ファミリー)といい、動物細胞では1群から4群(CYP1～CYP4)まで存在する
- ・ アミノ酸配列の相同性が55%を超えるものを亜群(サブファミリー)といい、アルファベットで区別される(例えば、CYP2A～CYP2G)
- ・ サブファミリーは、さらに特定の分子種(アイソフォーム)を区別するために数字をつける(例えば、CYP2C9、CYP2C19など)

第 I 相反応－酸化反応－ シトクロムP450(6)

- ・ P450分子種のうち、CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP3A4の5つで、P450による医薬品の代謝の95%以上が説明可能である
- ・ P450の遺伝的多型(表現型)として問題となるCYP分子種は、CYP2C19及びCYP2D6である
- ・ P450の遺伝的多型(遺伝子型)の原因である一塩基多型(SNP、スニップ)は、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6でよく知られている

第 I 相反応

シトクロムP450による主な酸化反応(1)

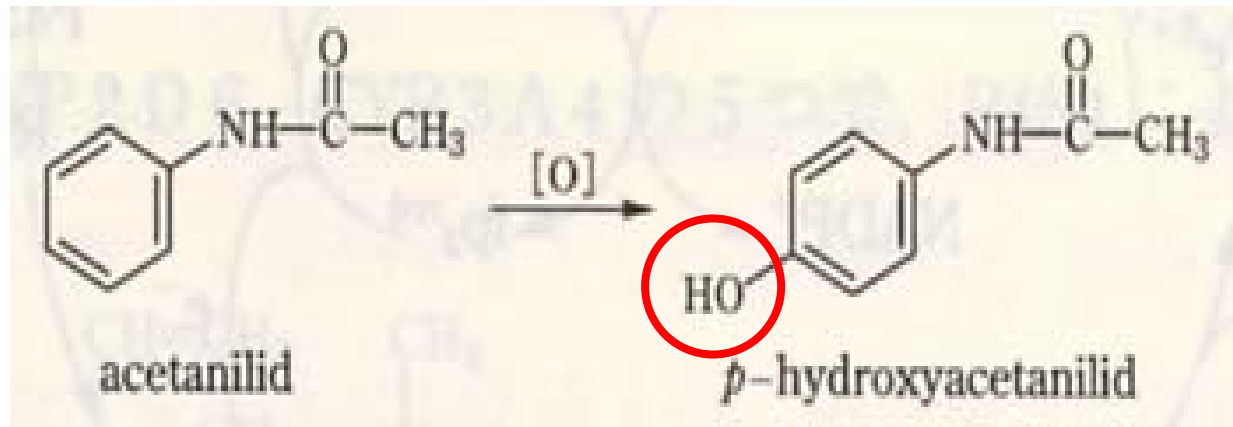


側鎖の水酸化(ヒドロキシ化)

アルキル基は、アルコール体に酸化(代謝)される

第 I 相反応

シトクロムP450による主な酸化反応(2)

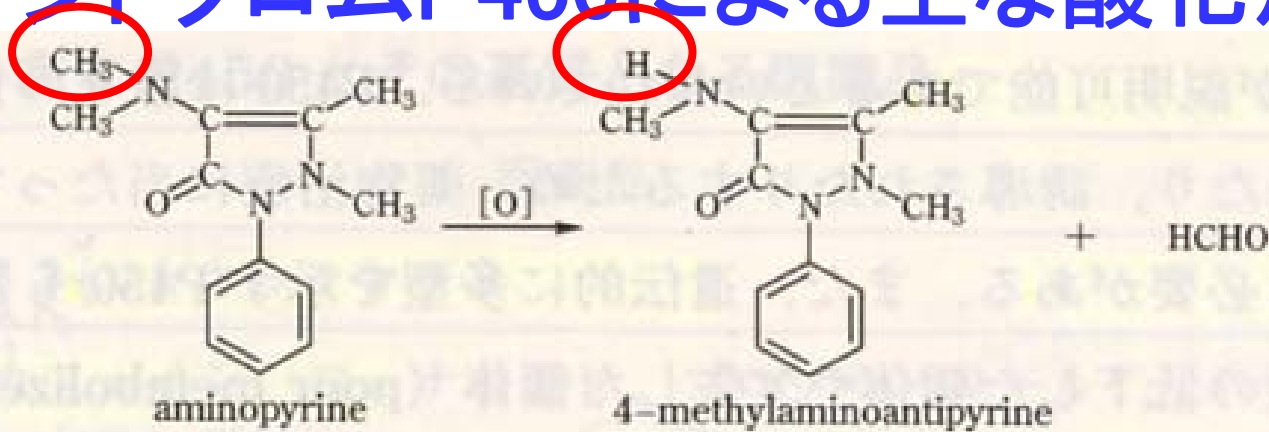


芳香環の水酸化(ヒドロキシ化)

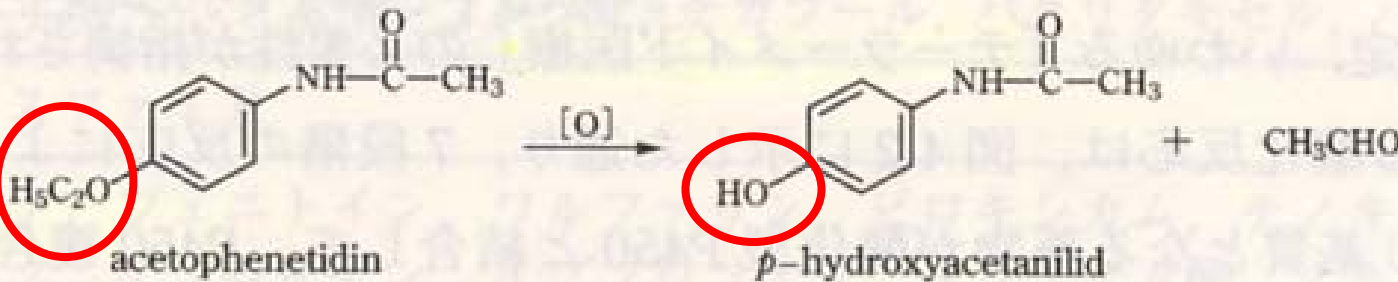
芳香環に水酸基が導入される

第 I 相反応

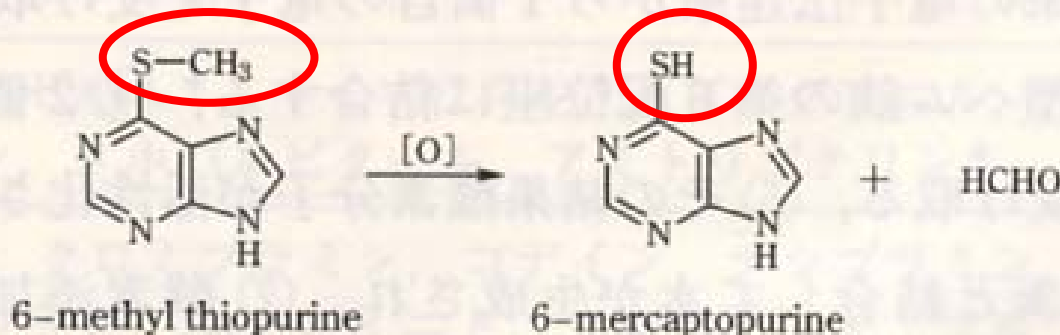
シトクロムP450による主な酸化反応(3)



N-脱アルキル化
アミノ基生成



O-脱アルキル化
ヒドロキシ基生成

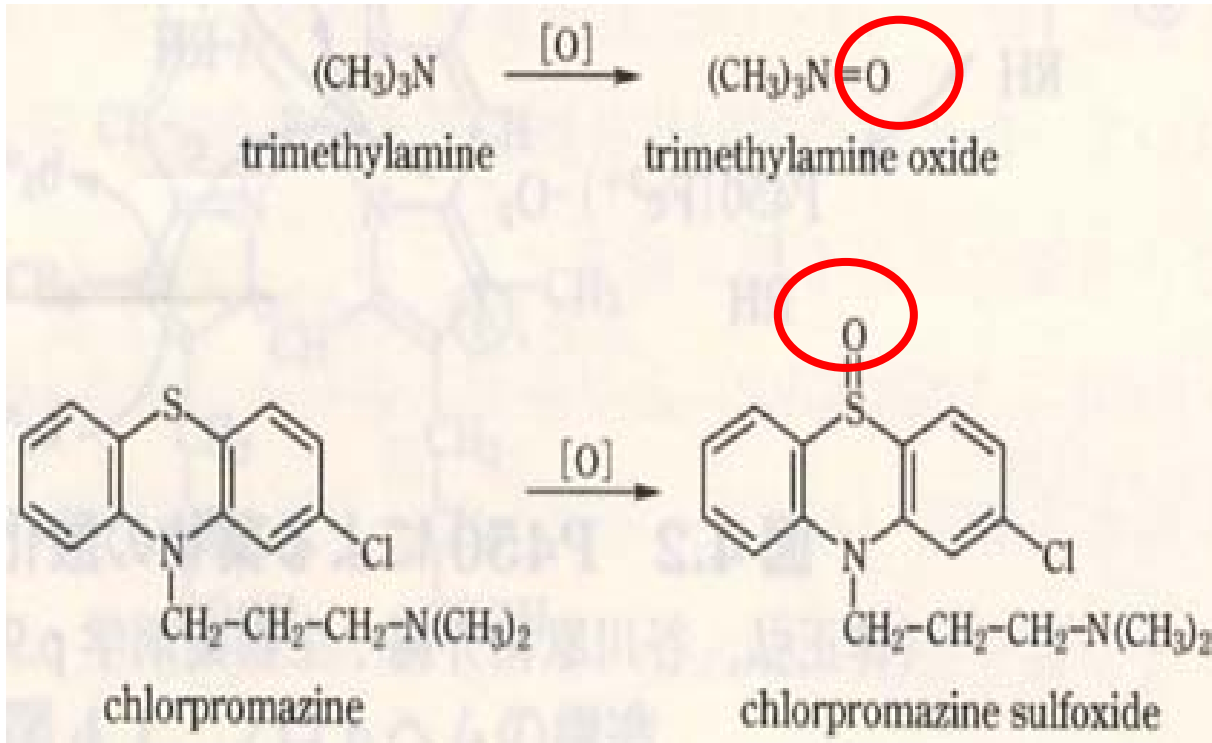


S-脱アルキル化
スルフヒドリル基
生成

わ生薬²²
薬6-I

第 I 相反応

シトクロムP450による主な酸化反応(4)

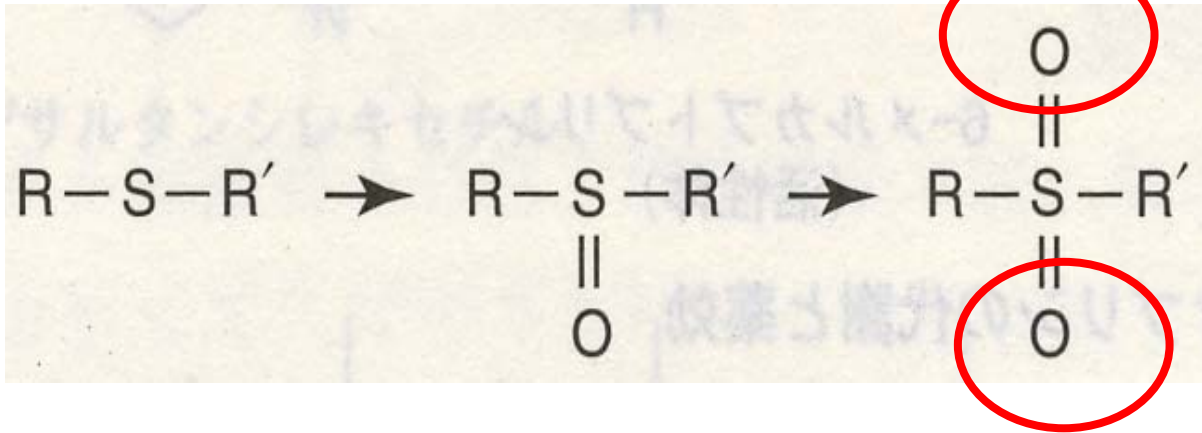


N-酸化
N-オキシド体生成

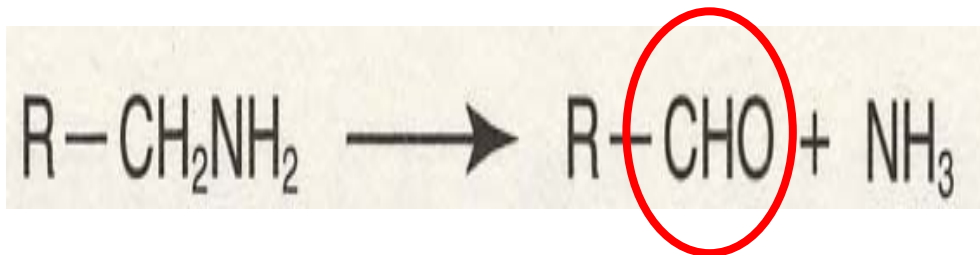
S-酸化
S-オキシド体生成

第 I 相反応

CYP以外の酵素による主な酸化反応(1)



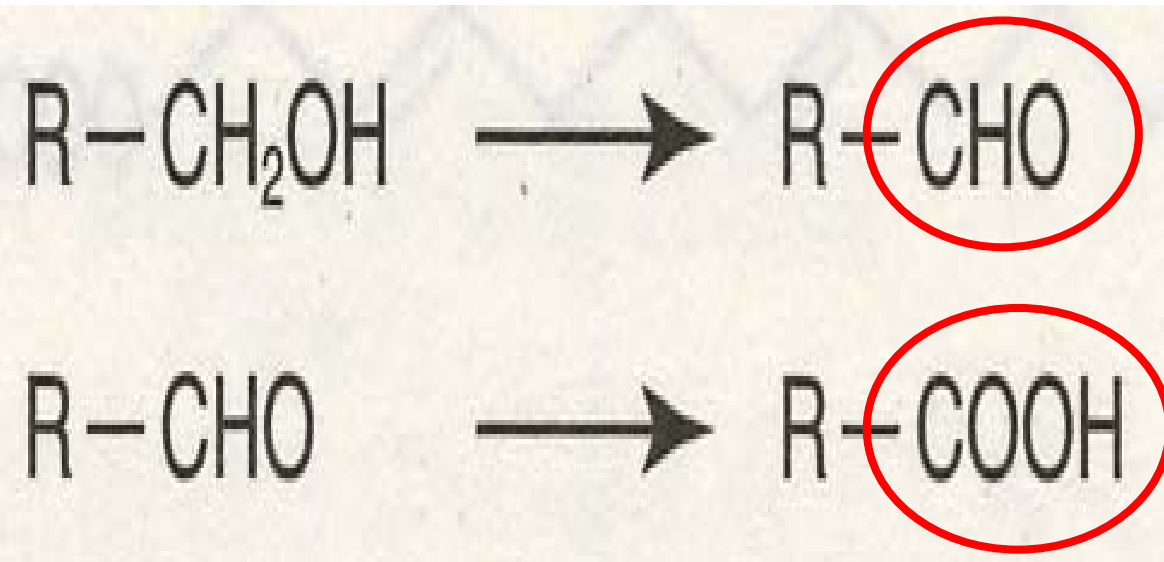
S-酸化
フラビン含有モノオキシゲナーゼ
(FMO) による酸化



モノアミンオキシダーゼ
(MAO)による酸化
酸化的に脱アミノされ、
アルデヒドとアンモニア
が生成する

第 I 相反応

CYP以外の酵素による主な酸化反応(2)



アルコールの酸化
アルコール脱水素酵素
(アルコールデヒドロゲナーゼ、ADH) による酸化

アルデヒドの酸化
アルデヒド脱水素酵素
(アルデヒドデヒドロゲナーゼ、ALDH) による酸化

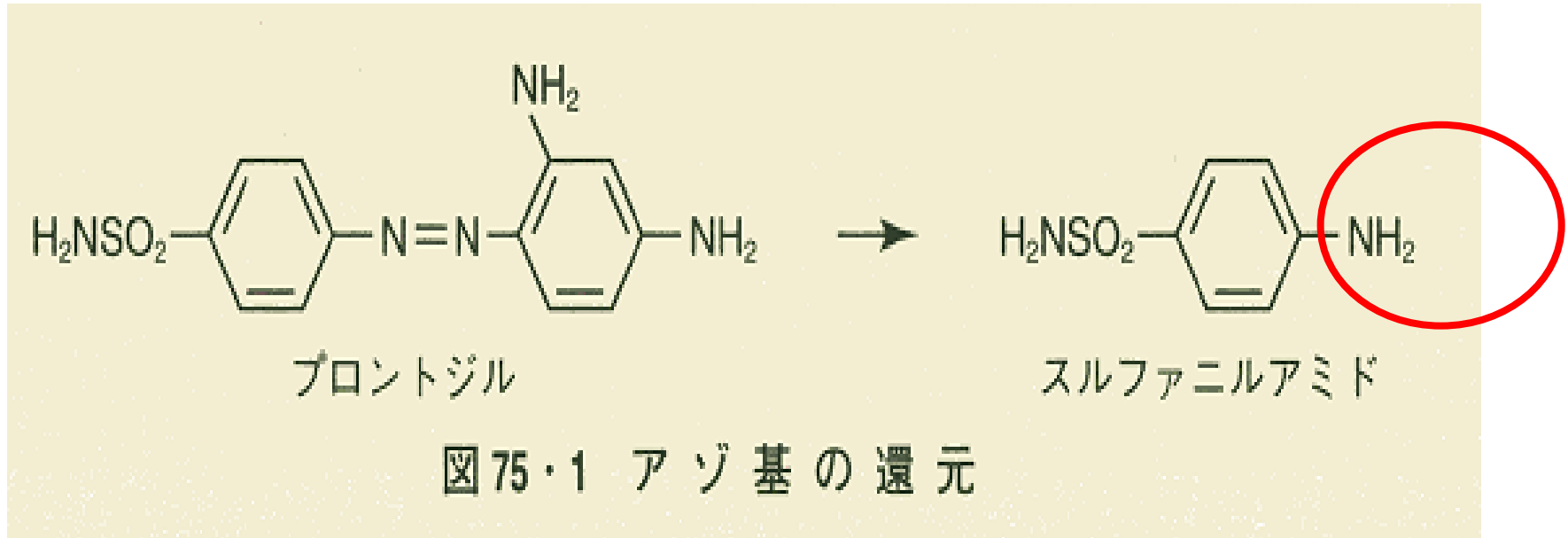
アルデヒド脱水素酵素(ALDH)には遺伝的多型があり、顔面紅潮、悪心、嘔吐などのアルコール感受性の個体差の原因となる

第 I 相反応－還元反応

- 生体内における医薬品の還元では、ニトロ基とアゾ基の還元反応が重要である
- 多くの還元反応はミクロソーム画分で行われ、NADPH-P450還元酵素（ミクロソーム分画に局在）などが、関与するため重要である

第 I 相反応

NADPH-P450還元酵素による還元反応



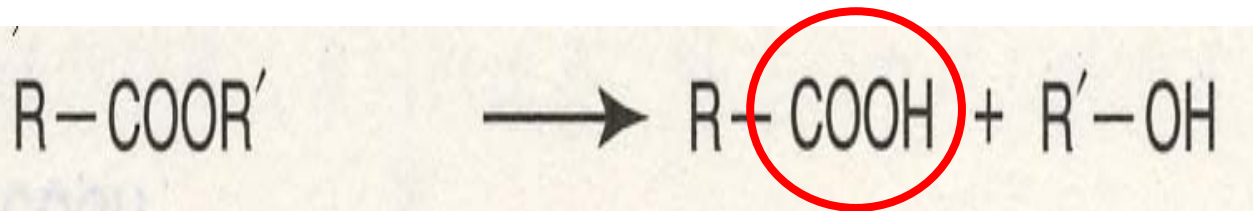
プロントジルは抗菌薬として使用されていたが、この抗菌活性はアゾ基の還元により生じたスルファニルアミドに由来することが明らかになり、サルファ剤（スルホンアミド剤）開発の契機となった

第 I 相反応ー加水分解反応

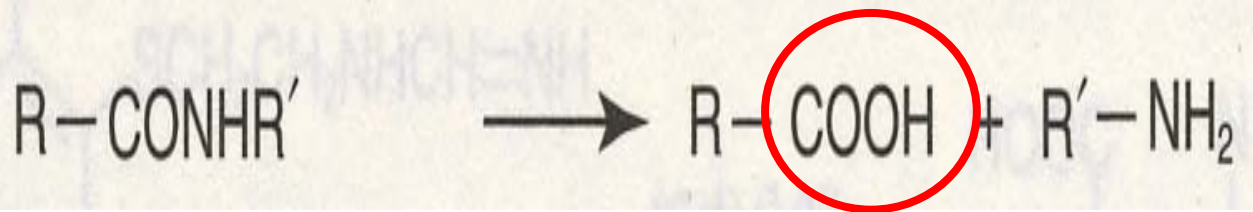
- エステル、アミドは安定性や吸収性の改善あるいは副作用(薬物有害反応)の軽減を目的に、母医薬品のプロドラッグとして投与され、現在プロドラッグとして用いられている医薬品のほとんどが、この**エステル加水分解反応**を利用している
- 生体内におけるエステル、アミドの加水分解には、**エステラーゼ**が関与する
- エステラーゼはミクロソーム分画に局在し、肝、消化管、肺などの臓器、血液中、皮膚、筋肉中などに存在する酵素である

第 I 相反応

エステラーゼによる加水分解反応



エステルの加水分解



アミドの加水分解

第Ⅱ相反応

| 反応様式 | ハンドグリップ官能基 | 基質となる薬物の例 |
|------------------|------------------------------------|---|
| グルクロン酸抱合 | -OH, -COOH, -NH ₂ , -SH | ビリルビン, モルヒネ, フェニルブタゾン, アセトアミノフェン, メフェナム酸など |
| 硫酸抱合 | -OH, -NH ₂ | メチルドパ, ステロイド, アセトアミノフェンなど |
| アセチル抱合 | -NH ₂ | イソニアジド, スルホンアミド類, ダブソン, クロナゼパムなど |
| グリシン抱合 アミノ酸抱合 | -COOH | 安息香酸, サリチル酸, コール酸, フェニル酢酸など |
| グルタチオン抱合 | ニトロ, ハロゲン, 不飽和カルボニル化合物, エポキシドなど | ニトロブタン, ベンゼン, ウレタン, プロモプロパン, 塩化ベンゼンなど |
| メチル抱合 | -OH, -NH ₂ , -SH | イソプロテレノール, セロトニン, アンフェタミン, 6-メルカプトプリン, アザチオプリン, ヒスタミンなど |

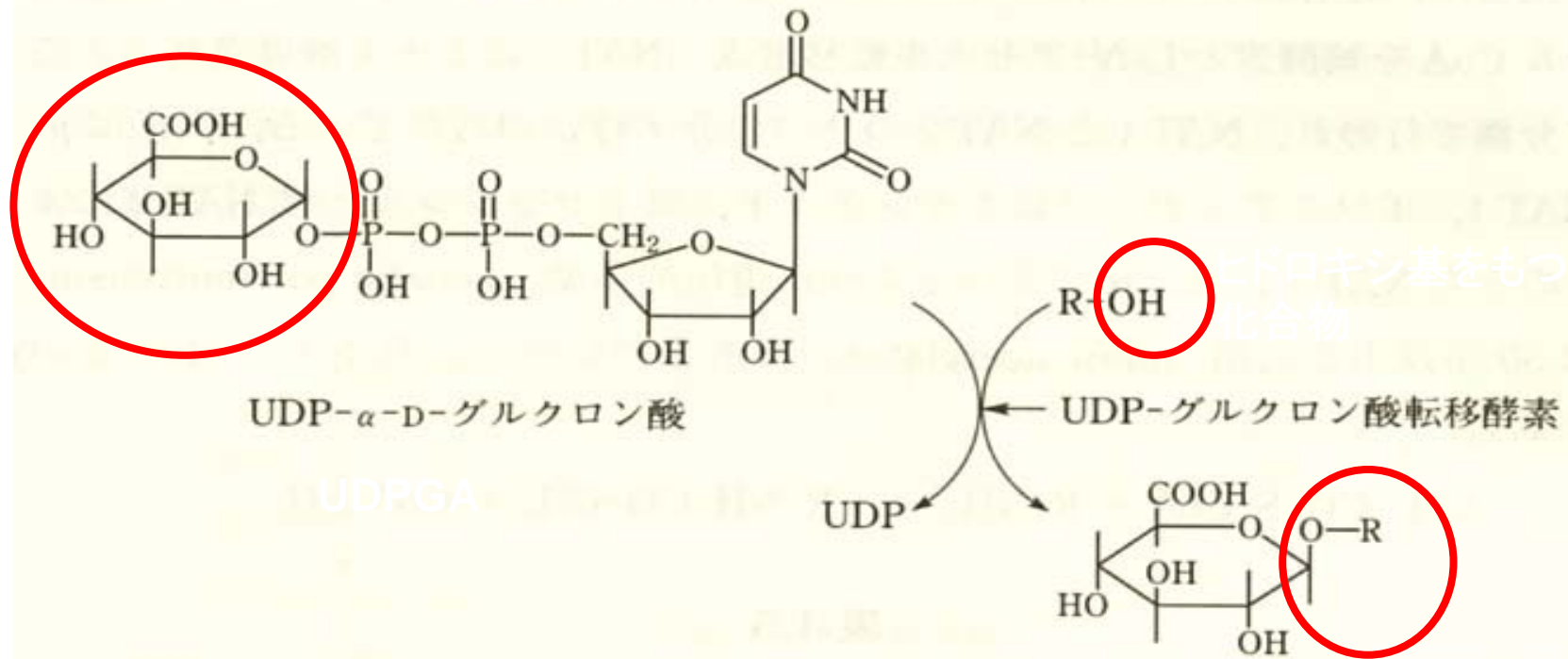
•第Ⅰ相反応により、脂溶性薬物の極性は増大するが、官能基に生体内極性成分が結合する第Ⅱ相反応(抱合)により、極性がさらに増し、尿あるいは胆汁中に排泄されやすくなる

第Ⅱ相反応ーグルクロン酸抱合ー(1)

- **グルクロン酸抱合**は、ヒドロキシ基(-OH)、カルボキシル基(-COOH)、アミノ基(-NH₂)、スルフヒドリル基(-SH)などの官能基をもつ化合物が、グルクロン酸と共有結合する反応である
- ヒドロキシ基(-OH)に対してのグルクロン酸抱合体を**エーテル型グルクロナイド**という
- カルボキシル基(-COOH)に対してのグルクロン酸抱合体を**エステル型グルクロナイド**という
- アミノ基(-NH₂)に対してのグルクロン酸抱合体を**N-グルクロナイド**という
- スルフヒドリル基(-SH)に対してのグルクロン酸抱合体を**S-グルクロナイド**という

第Ⅱ相反応ーグルクロン酸抱合ー(2)

わ生薬
薬6-I
生薬



グルクロン酸抱合は、UDP-グルクロン酸(UDPGA、ウリジンニリン酸-グルクロン酸)を補酵素とし、ミクロソーム分画に局在するUDP-グルクロン酸転移酵素(UGT)により触媒され、グルクロン酸抱合体を生成する(図はエーテル型グルクロナイドの生成)

第Ⅱ相反応ーグルクロン酸抱合ー(3)

- **グルクロン酸抱合体**は、ネコを除く全ての哺乳類では最も普遍的な代謝物で、量的にも最も多い
- グルクロン酸抱合の結果、薬物の極性が増加する(油水分配係数は低下する)
- グルクロン酸抱合の結果、薬物の分子量が約200増加する
- グルクロン酸抱合の結果、薬物のpKaが酸性に寄り(尿細管再吸収は低下する)、排泄が速まる
- グルクロン酸抱合の結果、原則として薬物の薬理活性がなくなる

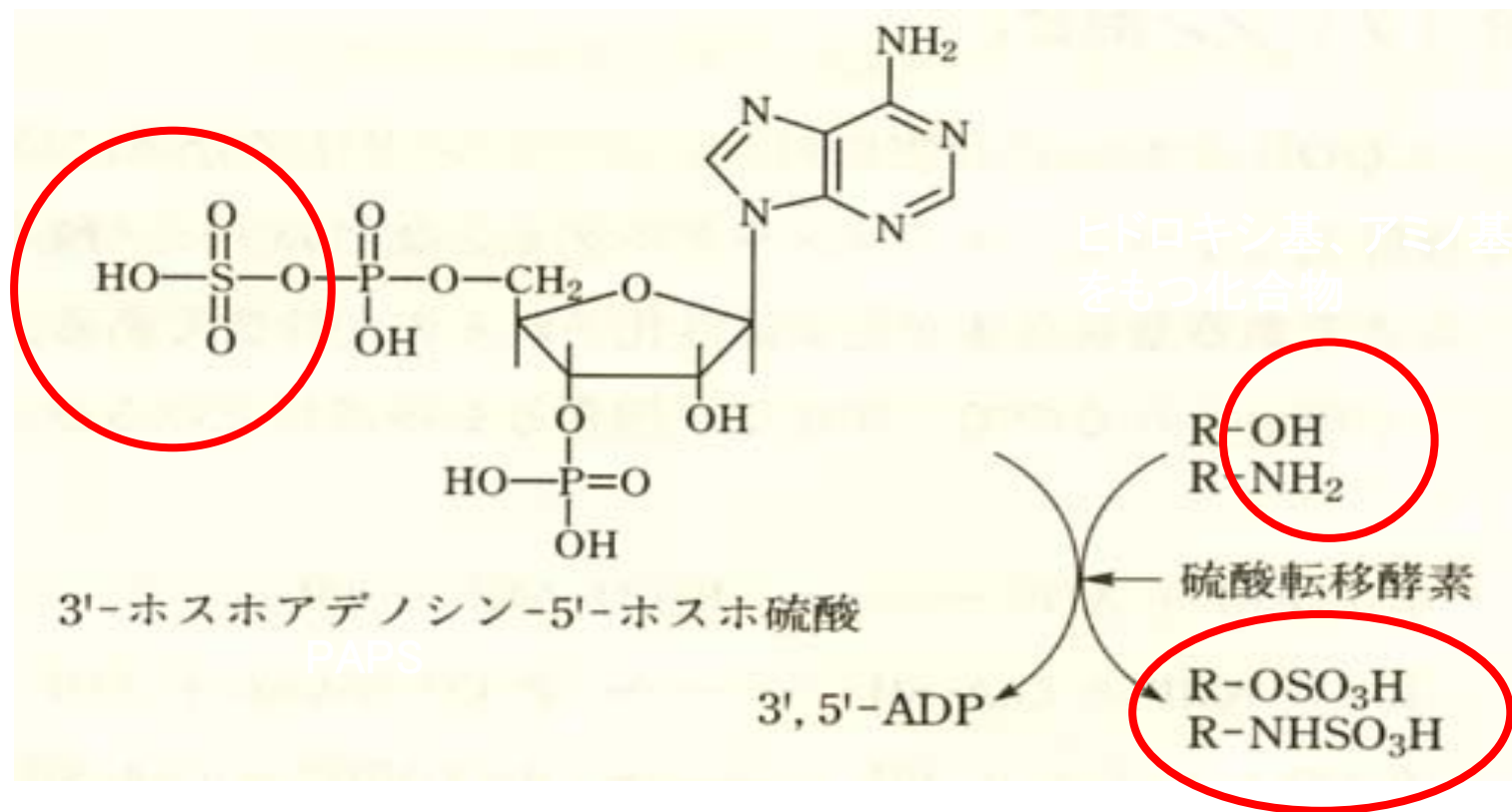
第Ⅱ相反応ーグルクロン酸抱合ー(4)

- 肝細胞内で生成された**グルクロン酸抱合体**は、毛細胆管膜に存在するトランスポーターによって能動的に胆汁中に排泄される
- 胆管側膜上にはATPの加水分解エネルギーを直接利用した一次性能動輸送体群が発現し、薬物の胆汁中排泄に関与している
- 胆汁中から腸管に排泄されたグルクロン酸抱合体は、腸内細菌叢が産出する β -グルクロニダーゼによってグルクロン酸がはずれ、再び消化管から吸収されることがある(**腸肝循環**という)

第Ⅱ相反応－硫酸抱合－(1)

- **硫酸抱合**は、フェノール性ヒドロキシ基(-OH)、アルコール性ヒドロキシ基(-OH)、アミノ基(-NH₂)などの官能基をもつ化合物が、硫酸と結合する反応である
- フェノールやアルコールとの抱合体をエーテル硫酸抱合体という
- 生体内の硫酸塩プールは量的に限られているため(補酵素である活性硫酸(PAPS)濃度に限界がある)、反応が飽和しやすい
- 硫酸抱合は、ブタ、魚類を除く、ヒトを含むほとんどの高等動物で見られる

第Ⅱ相反応—硫酸抱合—(2)



硫酸抱合は、3'-ホスホアデノシン-5'ホスホ硫酸(活性硫酸、PAPS)を補酵素とし、細胞質に存在する硫酸転移酵素により触媒される

第Ⅱ相反応－硫酸抱合－(3)

- 硫酸抱合の結果、薬物の極性が増加する(油水分配係数は低下する)
- 硫酸抱合の結果、薬物のpKaが酸性に寄り(尿細管再吸収は低下する)、排泄が速まる

第Ⅱ相反応ーアセチル抱合ー(1)

わ生薬
薬6-I
生薬
臨薬

- **アセチル抱合**は、芳香族アミン、ヒドラジン、スルホンアミドなどのアミノ基(-NH₂)が、アセチル化される反応である
- アセチル抱合は、本反応が主要な代謝経路である薬物の副作用(薬物有害反応)の発現と関連する(**イソニアジドによる末梢神経障害**など)
- イソニアジドのアセチル化(アセチル抱合)には、薬物代謝酵素の遺伝的多型と関係した人種差があり、多くの日本人のアセチル化能は高い(日本人のslow acetylatorは10%)
- イソニアジドのslow acetylator群では、rapid acetylator群に比べてN-アセチルイソニアジドの生成率が低下する
- N-アセチル転移酵素(NAT)には遺伝的多型が存在し、イソニアジドのアセチル化(アセチル抱合)の遅い群の頻度は、日本人で約10%である

第Ⅱ相反応ーアセチル抱合ー(2)



わ生薬
薬6-I
生薬

- ・ **アセチル抱合**は、アセチルCoAを補酵素とし細胞質に存在するNーアセチル転移酵素(**NAT**)で触媒される
- ・ Nーアセチル転移酵素(**NAT**)には、2つの分子種(NAT1、NAT2)がある
- ・ NAT1の代表的な基質に、**p-アミノ安息香酸**がある
- ・ NAT2の代表的な基質に、**イソニアジド**がある
- ・ NAT2には**遺伝的多型**があり、アセチル化能の低い個体(slow acetylator)が、日本人で10%、白人で50%以上存在する

第Ⅱ相反応ーグルタチオン抱合ー(1)

- **グルタチオン抱合**は、芳香族ニトロ化合物、ハロゲン化合物、不飽和カルボニル化合物が、グルタチオンと結合する反応である(メルカプツール酸合成ともいう)
- グルタチオン抱合は、細胞質に局在するグルタチオンS-転移酵素(**GST**)により、芳香族ニトロ化合物などがグルタチオンと結合する反応である

第Ⅱ相反応ーグルタチオン抱合ー(2)

- グルタチオン抱合体は、最終的にN-アセチルシステイン(メルカプツール酸)抱合体として尿中に排泄される
- 肝細胞内で生成されたグルタチオン抱合体は、能動的に胆汁中に排出される

第Ⅱ相反応ーその他の抱合ー(1)

- **アミノ酸抱合**は、カルボキシル基(-COOH)、をもつ化合物に対し、ミトコンドリア分画に局在するアシルCoA合成酵素とアシル転移酵素により、グリシンやグルタミンなどのアミノ酸を結合させてアミド結合を形成する反応である
- ヒトにおいては、アミノ酸としてグリシンが用いられるので、**グリシン抱合**とも呼ばれる

第Ⅱ相反応ーその他の抱合ー(2)

- **メチル抱合**は、カテコール化合物、6-メルカプトプリン、アンフェタミンなどが、S-アデノシルメチオニンを補酵素として、種々のメチル転移酵素によりメチル化される反応である
- メチル抱合により生成した代謝物は、極性が下がるので、未変化体よりも薬効が増加することがある

薬物代謝に影響を及ぼす因子 種差

表 4.9 ヒト, ラット, イヌにおける 213 種の薬物の中央値の比較

| 種 | 半減期 (hr) | 最高血漿中濃度 ng/mL | 血漿中濃度下面積 (ng/mL) hr |
|-----|-------------|------------------|------------------------|
| ヒト | 3.30 | 212 | 815 |
| ラット | 1.76 | 53 | 80 |
| イヌ | 2.10 | 108 | 193 |

- 薬物代謝には種差が存在するため(基質特異性の異なる酵素の発現頻度が動物とヒトで異なる)、ヒトでの薬物代謝の様式を、非臨床試験から予測することはできない

薬物代謝に影響を及ぼす因子 シトクロムP450の遺伝的多型(1)

- ・ P450には**遺伝的多型**(**表現型と遺伝子型**)を示す分子種がある
- ・ P450の遺伝的多型は、ヒトにおける薬物動態(臨床薬物動態)の個人差や人種差の原因であり、さらに、医薬品の有効性・安全性に影響を及ぼすことがある

薬物代謝に影響を及ぼす因子

シトクロムP450の遺伝的多型(2)

- ・ P450の遺伝的多型(表現型、phenotype)とは、酵素活性により分類される型で(指標薬物を使用)、酵素活性が正常群(extensive metabolizer:EM)、もしくは、著しく低いかほとんど欠損している個体群(poor metabolizer:PM)に分類される
- ・ P450の遺伝的多型(表現型)として問題となるCYP分子種は、CYP2C19及びCYP2D6であり、オメプラゾール代謝の個体差には、CYP2C19の遺伝的多型が関係している
- シトクロムP450(CYP)の分子種CYP2C19には遺伝的多型があり、代謝活性の低い患者ではオメプラゾールの副作用(皮膚粘膜眼症候群)の発現率が上昇する
- 遺伝的多型(表現型)のPM患者に治療有効血漿中濃度範囲が狭い薬物を投与する場合、患者個々の代謝能に応じた投与設計(テーラーメイド医療)が必要である

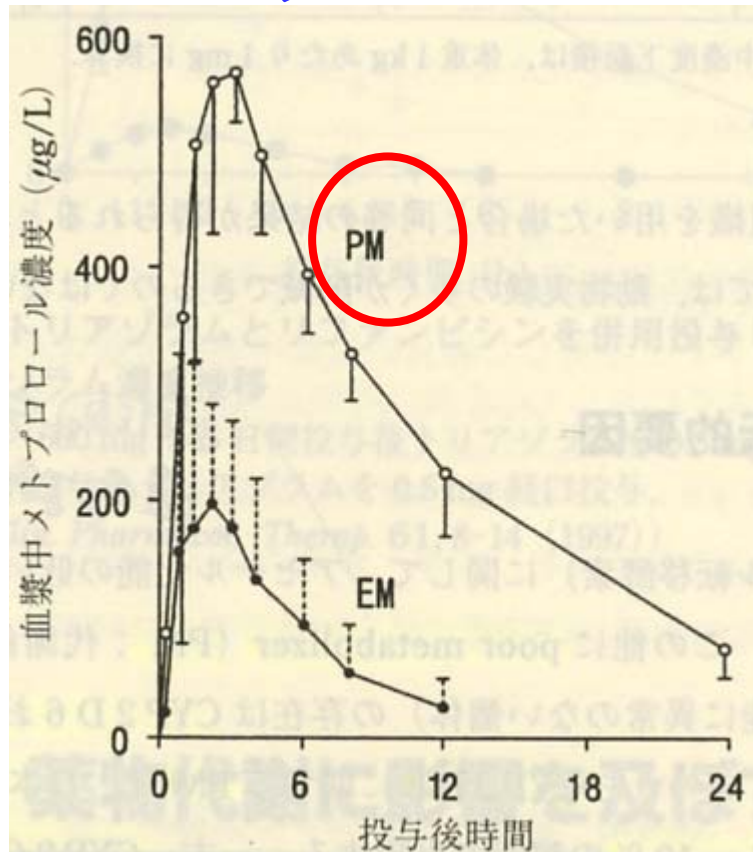
薬物代謝に影響を及ぼす因子 シトクロムP450の遺伝的多型(3)

- ・ P450の遺伝的多型(遺伝子型、genotype)の原因である、塩基の一つがほかの塩基に置き換わる一塩基多型(SNP、スニップ)は、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6でよく知られており、酵素活性が低下、もしくは活性をもたない個体群が存在する
- 遺伝的多型(遺伝子型)の酵素活性低下患者や酵素活性をもたない患者に治療有効血漿中濃度範囲が狭い薬物を投与する場合、患者個々の代謝能に応じた投与設計(テーラーメイド医療)が必要である

薬物代謝に影響を及ぼす因子 シトクロムP450の遺伝的多型(4)

- ・ P450の遺伝的多型(表現型)として問題となるCYP分子種は、CYP2C19及びCYP2D6である
- ・ CYP2D6のPM出現頻度の人種(民族)差
日本人のPM:0.5%以下
白人種のPM:7~10%
- ・ CYP2C19のPM出現頻度の人種(民族)差
日本人のPM:約20%
白人種のPM:5%以下

薬物代謝に影響を及ぼす因子 シトクロムP450の遺伝的多型(5)



- 酒石酸メトプロロール (セロケン錠20mg、40mg) はCYP2D6により代謝される
- CYP2D6のPMはEMに比べて、血漿中濃度が高くなる

図 4.12 β-遮断薬である酒石酸メトプロロールを PM あるいは EM に 200 mg 経口投与後の血漿中濃度推移

(M. S. Lennard et al.: *New Eng. J. Med.* 307, 1558-1560 (1982))

薬物代謝に影響を及ぼす因子

加齢(1)

- ヒトの薬物代謝能は加齢で変化する
- 新生児(生後1ヵ月まで)のグルクロン酸抱合(第Ⅱ相反応)能は成人の1%程度であるため、**新生児黄疸**の原因となる
- 新生児ではグルクロン酸抱合能が低く、これが核黄疸や薬物によるグレイ症候群の発症に関係する
- 幼児(生後1~12ヵ月)は、成人に比べて薬物代謝能が亢進するものがある(テオフィリン、フェニトイン、クロルプロマジン、ジソピラミド、フェノバルビタールなど)
- 新生児・乳児の薬物代謝能は、幼児・小児に比べて低い
- 加齢により、**CYP2C19**の酵素活性が低下すると考えられている

薬物代謝に影響を及ぼす因子

加齢(2)

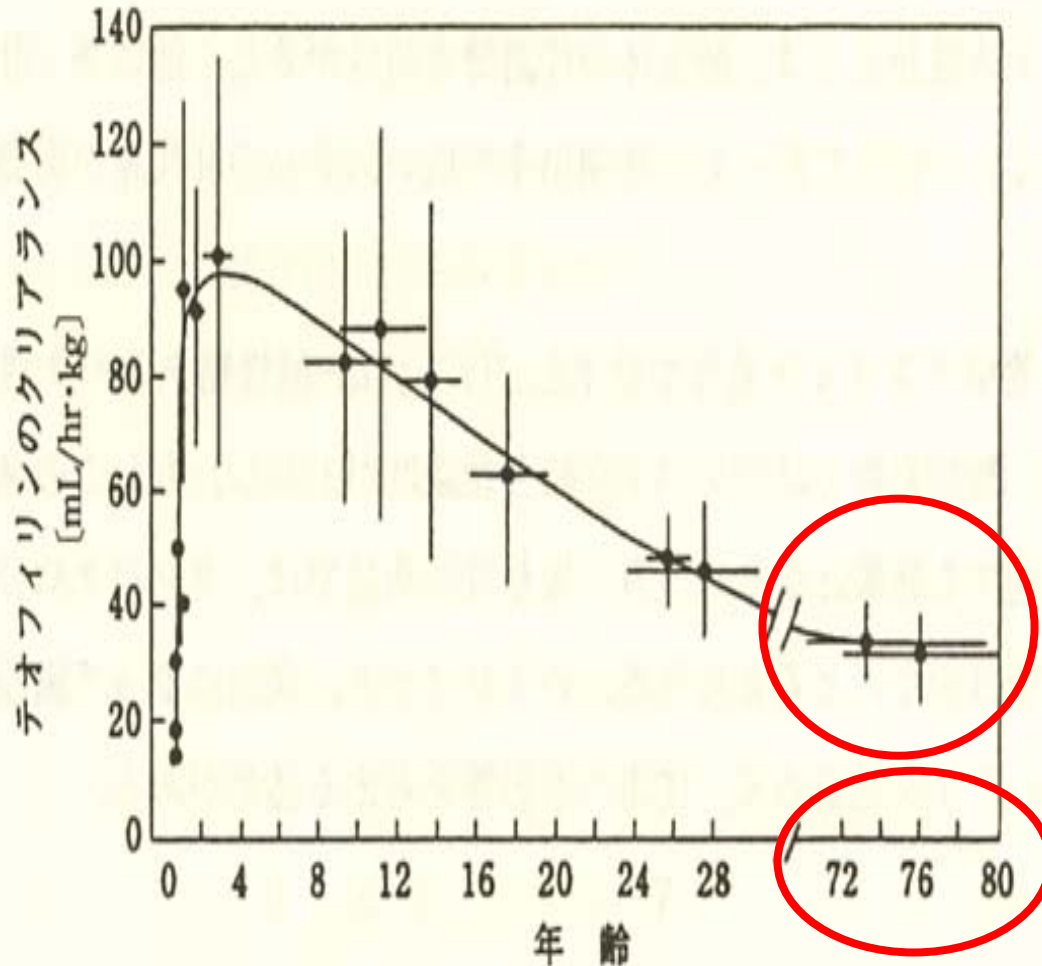


図 4.13 テオフィリンのクリアランスと年齢との関係
(千葉, 1991)

- テオフィリン(テオドール錠)のクリアランスは、加齢による影響を受け、70歳を超えると成人の1/3に低下する
- **クリアランス**とは、血液中の薬物が消失する程度を示す薬物動態パラメータで、クリアランスが大きいと血漿中濃度は低下し、逆にクリアランスが小さいと血漿中濃度は上昇する

薬物代謝に影響を及ぼす因子 病態(1)

- 肝疾患により**肝血流量が低下**すると、肝抽出率の高い薬物(**高クリアランス薬物**という。プロプラノロール、リドカイン、ベラパミル、アミトリプチリンなど)のクリアランスは低下する
- 肝疾患により**薬物代謝酵素活性が低下**すると、肝抽出率の低い薬物(**低クリアランス薬物**という)のクリアランスは低下する
- **肝抽出率**とは、肝臓に流入した血液中の薬物が除去される割合を示し、肝抽出率=1とは、薬物が肝臓を1回通過すると100%除去されることを示す

薬物代謝に影響を及ぼす因子 病態(2)

- **肝硬変**では、薬物の肝抽出率の大きさに関係なく、肝代謝能が低下する
- 肝硬変では、組織の繊維化が進行するため、薬物の肝固有クリアランスの低下、血漿タンパク結合率の低下、肝血流量の低下がみられ、薬物代謝能は低下する
- アンピシリンは、大部分が肝シトクロムP450によって代謝されるため、健常人に比べ肝硬変の患者では血中消失半減期が延長する
- 肝硬変により、リドカインの全身クリアランスは低下する

薬物代謝に影響を及ぼす因子 病態(3)

- **肝がん**では、がん細胞の薬物代謝能は低下するが、周辺正常細胞では逆に亢進するため、薬物代謝への影響は一様でない
- **ウィルス性肝炎**では、薬物代謝酵素活性は低下するが肝血流量は変化しないため、肝抽出率の低い薬物(低クリアランス薬物)の肝代謝が影響を受ける
- テオフィリンの消失半減期は、慢性肝障害患者において延長する
- プロプラノロールの体内動態は、肝疾患時の肝血流量減少の影響を受け、肝クリアランスは低下する
- リドカインの肝クリアランスは、うっ血性心不全時の肝血流量減少により低下する
- 呼吸不全では、動脈圧の酸素分圧の低下により、肝シトクロムP450による薬物代謝活性が低下する

クリアランス(1)

- **クリアランス**とは、薬物が単位時間あたりに体内から消失する速度(消失速度: $\mu\text{g}/\text{分}$ 、 $\text{mg}/\text{時}$)と、血漿中濃度($\mu\text{g}/\text{ml}$ 、 ng/ml)の間の比例定数である

$$\begin{array}{ccccc} \text{消失速度} & = & \text{クリアランス} & \times & \text{血漿中濃度} \\ (\mu\text{g}/\text{分}) & & (\text{ml}/\text{分}) & & (\mu\text{g}/\text{ml}) \end{array}$$

$$\begin{array}{l} \text{肝での消失速度} = \text{肝クリアランス} \times \text{血漿中濃度} \\ \text{腎での消失速度} = \text{腎クリアランス} \times \text{血漿中濃度} \end{array}$$

- **クリアランス**とは、薬物が単位時間あたりに体内から消失する量($\mu\text{g}/\text{分}$ 、 $\text{mg}/\text{時}$)を、薬物を含有した血液の血流速度($\text{ml}/\text{分}$ 、 $\text{L}/\text{時}$)に換算した薬物動態パラメータである

クリアランス(2)

- **クリアランス**には、全身クリアランスと組織(臓器)クリアランス(肝クリアランスや腎クリアランス)がある

$$CL_{tot} = CL_h + CL_r$$

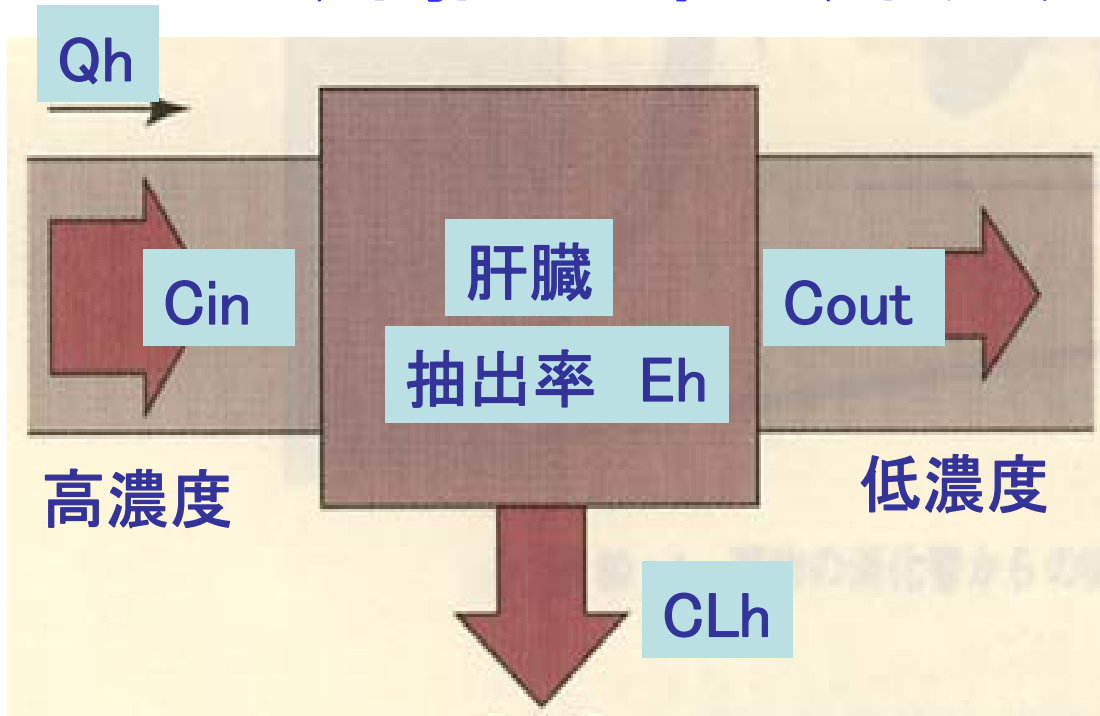
CL_{tot}: 全身クリアランス

CL_h: 肝クリアランス

CL_r: 腎クリアランス

- 薬物の肝クリアランスとは、肝臓での代謝クリアランスと未変化体の胆汁中への排泄クリアランスの和で表される

肝抽出率と肝クリアランス



$$E_h = \frac{C_{in} - C_{out}}{C_{in}}$$

$$E_h = \frac{CL_h}{Q_h}$$

$$CL_h = Q_h \times E_h$$

C_{in} : 肝に流入する血液中総薬物濃度 ($\mu\text{g/ml}$)

C_{out} : 肝から流出する血液中総薬物濃度 ($\mu\text{g/ml}$)

Q_h : 肝血流速度 (ml/分)

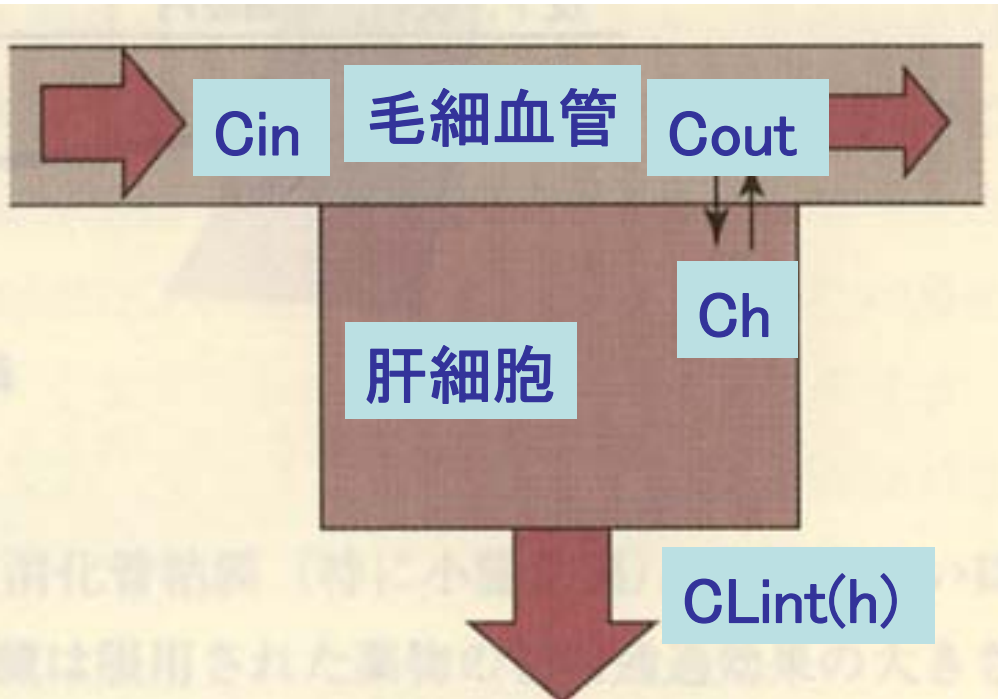
門脈血流速度 (1050ml/分) + 肝動脈血流速度 (300ml/分) = 1350ml/分 程度

CL_h : 肝クリアランス (ml/分)

E_h : 肝での薬物の抽出率 (除去率、1は100%除去、0は除去なし)

わ生薬
薬6-I
ローラ

肝固有クリアランス



$$CL_h = \frac{CL_{int}(h) \cdot f \cdot Q_h}{CL_{int}(h) \cdot f + Q_h}$$

$CL_h = Q_h \times E_h$ のため、

$$E_h = \frac{CL_{int}(h) \cdot f}{CL_{int}(h) \cdot f + Q_h}$$

C_{in} : 肝毛細血管に流入する血液中総薬物濃度 ($\mu\text{g/ml}$)

C_{out} : 肝毛細血管から流出する血液中総薬物濃度 ($\mu\text{g/ml}$)

Ch : 肝細胞中非結合形薬物濃度 ($\mu\text{g/ml}$)、 $C_{out} \times f$ に等しい

$CL_{int}(h)$: 肝固有クリアランス (ml/分)

CL_h : 肝クリアランス (ml/分)

f : 血漿中非結合形分率

Q_h : 肝血流速度 (ml/分)

肝固有クリアランスと肝クリアランス

$$CL_h = \frac{CL_{int}(h) \cdot f \cdot Q_h}{CL_{int}(h) \cdot f + Q_h} \quad E_h = \frac{CL_{int}(h) \cdot f}{CL_{int}(h) \cdot f + Q_h}$$

- $CL_{int}(h) \cdot f$ が Q_h の $7/3$ 以上の場合、 $E_h > 0.7$ となる
- $CL_{int}(h) \cdot f$ が Q_h の 10 倍以上 ($CL_{int}(h) \cdot f \gg Q_h$) の場合、
 $CL_h \doteq Q_h$ と近似できる。このような薬物を肝血流依存性薬物 (高クリアランス薬物) という
- 経口投与時に肝代謝のみで消失し、肝抽出率が大きな薬物のバイオアベイラビリティは、肝固有クリアランスが増大すると小さくなる
- $CL_{int}(h) \cdot f$ が Q_h の $3/7$ 以下の場合、 $E_h < 0.3$ となる
- $CL_{int}(h) \cdot f$ が Q_h の $1/10$ 以下 ($CL_{int}(h) \cdot f \ll Q_h$) の場合、
 $CL_h \doteq CL_{int}(h) \cdot f$ と近似できる。このような薬物を肝固有クリアランス依存性薬物 (低クリアランス薬物) という

CL_h : 肝クリアランス (ml/分)

$CL_{int}(h)$: 肝固有クリアランス (ml/分)

Q_h : 肝血流速度 (ml/分、1350ml/分程度) f : 血漿中非結合形分率

第10回講義の結論(1)

- ・ **薬物代謝**とは、薬物が生体内において酵素等によって化学変化を受けることである
- ・ 薬物代謝の結果、生成される化合物を**代謝物** (metabolite)という。これに対し、代謝を受ける元の化合物を**未変化体**もしくは**親化合物**という
- **薬物代謝酵素**は、脂溶性の高い(極性の低い)化合物を極性化する

第10回講義の結論(2)

- ・ 薬物代謝の様式は、酸化、還元、加水分解を行う**第Ⅰ相反応**、及び抱合を行う**第Ⅱ相反応**に大別される
- ・ 第Ⅰ相反応の速度は、第Ⅱ相反応に比べて一般に遅いため、薬物代謝全体の律速過程となることが多い

第10回講義の結論(3)

- ・ ミクロソーム分画に局在するシトクロムP450(P450、CYP)は、酸化反応を触媒する酵素であり、多くの医薬品の代謝に関与するため重要である
- ・ P450には**遺伝的多型**(genetic polymorphism、表現型と遺伝子型に分類される)を示す分子種がある
- ・ 遺伝的多型(**表現型**)の酵素活性が著しく低いかほとんど欠損している個体群(**PM患者**)に治療有効血漿中濃度範囲が狭い薬物を投与する場合、患者個々の代謝能に応じた投与設計(テーラーメイド医療)が必要である
- ・ 遺伝的多型(**遺伝子型**)の酵素活性低下患者や酵素活性をもたない患者に治療有効血漿中濃度範囲が狭い薬物を投与する場合、患者個々の代謝能に応じた投与設計(テーラーメイド医療)が必要である
- ・ P450の遺伝的多型は、ヒトにおける薬物動態(臨床薬物動態)の個人差や人種差の原因であり、さらに、医薬品の有効性・安全性に影響を及ぼすことがある

第10回講義の結論(4)

- ・ P450分子種のうち、CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP3A4の5つで、P450による医薬品の代謝の95%以上が説明可能である
- ・ P450の遺伝的多型(表現型)として問題となるCYP分子種は、CYP2C19及びCYP2D6であり、オメプラゾール代謝の個体差には、CYP2C19の遺伝的多型が関係している
- 遺伝的多型(遺伝子型)の原因である一塩基多型(SNP、スニップ)は、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6でよく知られている

第10回講義の結論(5)

わ生薬
薬6-I

- **第Ⅱ相反応**は、第Ⅰ相反応の結果生じた特定の官能基(水酸基(-OH)、アミノ基(-NH₂)、カルボキシル基(-COOH)、スルフヒドリル基(-SH)など)に対する**合成(抱合)反応**である
- **グルクロン酸抱合**は、ヒドロキシ基(-OH)、カルボキシル基(-COOH)、アミノ基(-NH₂)、スルフヒドリル基(-SH)などの官能基が、グルクロン酸と共有結合する反応である
- グルクロン酸抱合の結果、原則として薬物の薬理活性がなくなる
- 肝細胞内で生成されたグルクロン酸抱合体は、毛細胆管膜に存在するトランスポーターによって能動的に胆汁中に排泄される(胆管側膜上にはATPの加水分解エネルギーを直接利用した一次性能動輸送体群が発現し、薬物の胆汁中排泄に関与している)

第10回講義の結論(6)

- ・ 薬物代謝には種差が存在するため(基質特異性の異なる酵素の発現頻度が動物とヒトで異なる)、ヒトでの薬物代謝の様式を、非臨床試験から予測することはできない
- ・ イソニアジドのアセチル化(アセチル抱合)には、薬物代謝酵素の遺伝的多型と関係した人種差があり、多くの日本人のアセチル化能は高い(日本人のslow acetylatorは10%)
- ・ N-アセチル転移酵素(NAT)には遺伝的多型が存在し、イソニアジドのアセチル化(アセチル抱合)の遅い群の頻度は、日本人で約10%である
- ・ アルデヒド脱水素酵素(ALDH)には遺伝的多型があり、顔面紅潮、悪心、嘔吐などのアルコール感受性の個体差の原因となる

第10回講義の結論(7)

わ生薬
薬6-I

- ヒトの薬物代謝能は加齢で変化する
- 新生児ではグルクロン酸抱合能が低く、これが核黄疸や薬物によるグレイ症候群の発症に関係する
- 新生児・乳児の薬物代謝能は、幼児・小児に比べて低い
- 肝疾患により**肝血流量**が低下すると、肝抽出率の高い薬物(**高クリアランス薬物**という。プロプラノロール、リドカイン、ベラパミル、アミトリプチリンなど)のクリアランスは低下する
- 肝疾患により**薬物代謝酵素活性**が低下すると、肝抽出率の低い薬物(**低クリアランス薬物**という)のクリアランスは低下する
- 肝硬変では、組織の繊維化が進行するため、薬物の肝固有クリアランスの低下、血漿タンパク結合率の低下、肝血流量の低下がみられ、薬物代謝能は低下する

第10回講義の結論(8)

- **クリアランス**とは、薬物が単位時間あたりに体内から消失する速度(消失速度： $\mu\text{g}/\text{分}$ 、 $\text{mg}/\text{時}$)と、血漿中濃度($\mu\text{g}/\text{ml}$ 、 ng/ml)の間の比例定数である

$$\text{消失速度}(\mu\text{g}/\text{分}) = \text{クリアランス}(\text{ml}/\text{分}) \times \text{血漿中濃度}(\mu\text{g}/\text{ml})$$

- 薬物の肝クリアランスとは、肝臓での代謝クリアランスと未変化体の胆汁中への排泄クリアランスの和で表される

第10回講義の結論(9)

- ・ **クリアランス**には、全身クリアランスと組織(臓器)クリアランス(肝クリアランスや腎クリアランス)がある
- ・ 肝クリアランス(CL_h)は $CL_h = Q_h \times E_h$
- ・ 肝固有クリアランス($CL_{int}(h)$)と肝クリアランス(CL_h)の関係は

$$CL_h = \frac{CL_{int}(h) \cdot f \cdot Q_h}{CL_{int}(h) \cdot f + Q_h}$$

第10回講義の結論(10)

- 肝での薬物の抽出率(除去率)の大きな薬物 ($E_h > 0.7$) を肝血流依存性薬物(高クリアランス薬物)という

$$CL_h \doteq Q_h$$

- 肝での薬物の抽出率(除去率)の小さな薬物 ($E_h < 0.3$) を肝固有クリアランス依存性薬物(低クリアランス薬物)という

$$CL_h \doteq CL_{int}(h) \cdot f$$