

C13(4) (第8回)

薬物代謝①

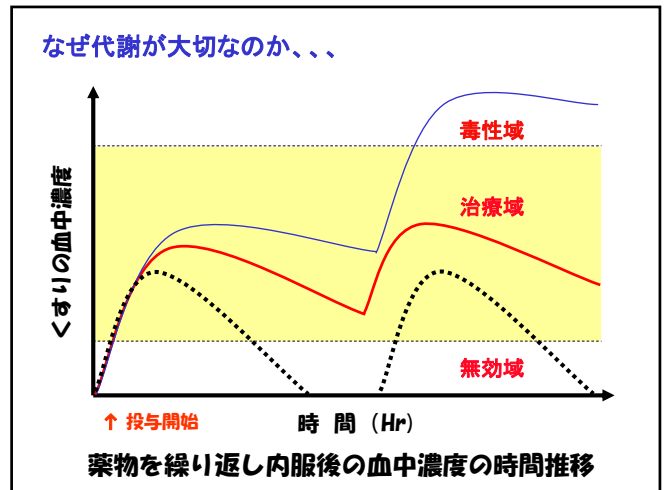
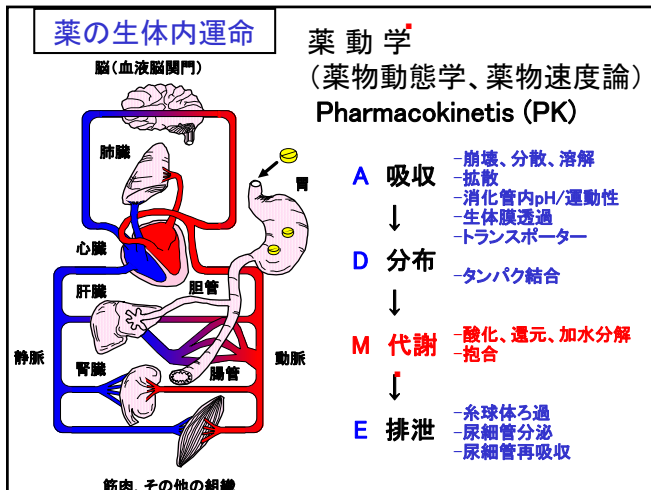
(教科書: 薬の生体内運命 ネオメディカル p.122~139)

薬剤学講座(3号館6階) 崔 吉道

平成20年6月5日 13:15~14:30
355講義室

慶應義塾大学オープンコースウェアホームページ Cited 2008 June 4
Available from: <http://ocw.dmc.keio.ac.jp/index.html>

The screenshot shows the Keio OpenCourseWare homepage. At the top, it says '慶應義塾大学 KEIO OPENCOURSEWARE'. Below that, there's a search bar and a 'course introduction' section for '06D-001'. The page includes text about the course, a 'Message from the President' with a photo of a man, and a 'New Course Introduction' section listing various courses.



ネオメディカル 薬の生体内運命
中島 恵美 編 p.123 (2008)

到達目標

- 薬物代謝反応と代謝部位について説明できる。
- 薬物代謝が薬効に及ぼす影響について説明できる。
- 薬物代謝様式と関わる酵素について説明できる。
- シトクロムP450 (CYP) の構造、性質、反応様式について説明できる。
- 薬物の酸化反応とその具体例について説明できる。
- 薬物の還元・加水分解、抱合反応とその具体例について説明できる。
- 薬物代謝酵素に及ぼす酵素誘導、酵素阻害、加齢、SNPsなどの影響について説明できる。
- 初回通過効果について説明できる。
- 肝クリアランスおよび肝固有クリアランスについて説明できる。

ネオメディカル 薬の生体内運命
中島 恵美 編 p.160 (2008)

練習問題 国家試験過去問題

問1 薬物代謝に関する次の記述の正誤について、正しい組合せはどれか。

a 一つの薬物で、薬物代謝酵素に対して誘導作用と阻害作用の両方を示すものがある。

b 新生児の核黄疸治療の目的で、フェノバルビタールを投与することがある。これは代謝酵素誘導によりグルクロン酸抱合能を高めようとするものである。

c ペニシリンとプロベネシドを併用すると、ペニシリンの血中消失半減期が延びる。これはプロベネシドによりペニシリンの代謝が抑制されるからである。

d プリミドンは肝臓で代謝を受け、一部フェノバルビタールになる。

	a	b	c	d
1	正	誤	正	正
2	正	正	誤	誤
3	正	正	誤	正
4	誤	誤	正	誤
5	誤	正	誤	正

(第83回国試 問164)

I 薬物の体内化学変化と反応部位

薬物代謝とは

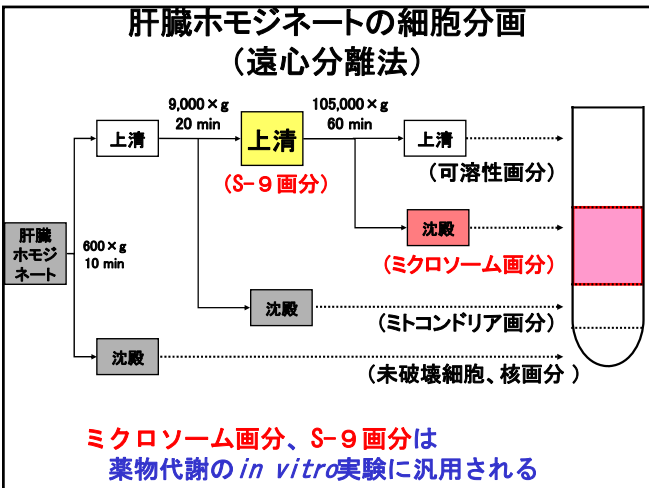
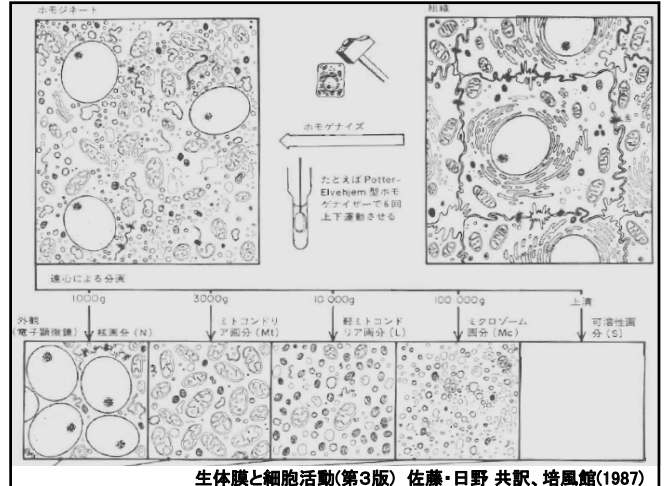
薬物の**化学構造が**、
生体内の**酵素反応により変化**すること
殆どが**水溶性を増す変化**

薬物代謝部位

主要臓器は肝臓、(近年、小腸も注目)
その他、肺、腎臓、脳、皮膚、胎盤

代謝酵素の細胞内局在性

ミクロソーム画分、可溶性画分
それぞれ特異的な酵素が局在



II 薬物代謝が薬効に及ぼす影響

薬物代謝は

生体防御、異物排除メカニズムの一種

薬物代謝によって

水溶性が増加 (**極性化反応**)
標的受容体、酵素、チャネル等との相互作用 ↓
薬理作用も低下
時に増大あるいは活性化 → **代謝活性化**
尿排泄、胆汁排泄 ↑
組織滞留性 ↓

生体の薬物への暴露時間を減少する

表1 薬理作用の質的变化を伴う反応例

元の薬物	代謝物 (作用)	代謝様式
フロントジル	スルファニルアミド (抗菌薬)	アゾ基の還元
6-メチルチオプリン	6-メルカプトプリン (代謝拮抗薬)	S-脱メチル化
ノルモルヒネ	モルヒネ (鎮痛)	メチル化
アセトアニリド	アセトアミノフェン (解熱、鎮痛薬)	芳香環水酸化
フェナセチン	アセトアミノフェン (解熱、鎮痛薬)	O-脱メチル化
抱水クロラール	トリクロロエタノール (催眠薬)	アルデヒド還元
ロキソプロフェン	trans-アルコール体 (抗炎症薬)	ケトン還元
フェルブタゾン	オキシフェンブタゾン (作用増強)	芳香環水酸化
コデイン (鎮痛)	モルヒネ (作用増強)	O-脱メチル化
イミプラミン (5-HT取込阻害)	デンシプラミン (ノルアドレナリン取込阻害)	N-脱メチル化
ジアゼパム (トランキライザー)	オキサゼパム (抗けいれん)	N-脱メチル化と水酸化
イブロニアジド (抗うつ薬)	イソニアジド (抗結核薬)	N-脱イソプロピル化
チオペンタール (麻酔、抗けいれん)	ペンバルビタール (催眠)	脱硫
アセトヘキサミド (抗糖尿病)	ヒドロキシヘキサミド (作用増強)	ケトン還元
テルフェナジン (抗ヒスタミン)	フェキソフェナジン (活性代謝物)	メチル基酸化
プリミドン	フェノバルビタール (活性代謝物)	水酸化
モルヒネ (鎮痛)	モルヒネ-6-グルクロニド (作用保持)	グルクロン酸抱合

III 代謝様式と代表的酵素

第I相反応

酸化、還元、加水分解

-OH基、-COOH基、-NH₂基、-SH基 など導入
エステル、アミドの加水分解、脱アルキル化で
元の官能基が露出

第II相反応

上記官能基に、更に

グルクロン酸、硫酸、グルタチオン、アミノ酸等 極
性物質が転移酵素で共有結合 (抱合)

表2 酸化反応の様式と関与する酵素

酸化様式	反応式	酵素および局在性
アルキル側鎖の水酸化	$RCH_2CH_2CH_2 \rightarrow RCH_2CH(OH)CH_2$ ω -酸化 $\rightarrow RCH_2CH(OH)CH_2 \rightarrow RCH_2COH$ $\omega-1$ 酸化	CYP ミクロソーム
芳香環の水酸化	$R-C_6H_4 \rightarrow R-C_6H_3(OH)$	CYP ミクロソーム
O-脱アルキル化	$ROCH_2R' \rightarrow R-OH + R'CHO$ (R=Hのとき脱メチル化)	CYP ミクロソーム
S-脱アルキル化	$RSCH_2R' \rightarrow R-SH + R'CHO$	CYP ミクロソーム
N-脱アルキル化	$R-N-CH_2R' \rightarrow R-NH + R'CHO$ $\rightarrow R-NHCH_2R' \rightarrow R-NH + R'CHO$	CYP ミクロソーム
エポキシド化	$RCH=CHR' \rightarrow RCH_2CH_2R'$	CYP ミクロソーム
N-ヒドロキシ化	一級アミン $R-NH_2 \rightarrow R-NHOH$ 二級アミン $R-NHR' \rightarrow R-N(OH)-R'$	CYP, FMO ミクロソーム
N-オキシド化	三級アミン $(R^1, R^2, R^3)-N \rightarrow (R^1, R^2, R^3)-N=O$	CYP, FMO ミクロソーム
S-オキシド化	$R-S-R' \rightarrow R-S(=O)-R'$ スルホキシド スルホニル	CYP, FMO ミクロソーム
脱硫	$R_2S \rightarrow R_2 + S$ $R_2X \rightarrow R_2 + X$ (X=C, P)	CYP (一部FMO) ミクロソーム
アルコールの酸化	$R-CH_2OH \rightarrow R-CHO$	ADH 可溶性画分
アルデヒドの酸化	$R-CHO \rightarrow R-COOH$	ALDH (一部CYP) 可溶性画分
酸化脱アミノ化	$R-CH_2NH_2 \rightarrow R-CHO + NH_3$	MAO ミトコンドリア

CYP:
シトクロムP450

FMO:
フラビン含有モノ
オキシゲナーゼ

ADH:
アルコール脱水素
酵素

ALDH:
アルデヒド脱水素
酵素

MAO:
モノアミン酸化酵素

表3 還元様式と関与する酵素

還元様式	反応式	酵素および局在性
アゾ基の還元	$R-N=N-R' \rightarrow R-NH_2 + R'-NH_2$	CYP NADPH-P450還元酵素 腸内細菌
ニトロ基の還元	$R-NO_2 \rightarrow R-N=O \rightarrow R-NHOH$	CYP NADPH-P450還元酵素 DT-ジアホラーゼ 腸内細菌
アルデヒドの還元	$R-CHO \rightarrow R-CH_2OH$	ALDH アルデヒド還元酵素 可溶性画分
ケトンの還元	$R_1R_2C=O \rightarrow R_1R_2CHOH$	ADH ケトン還元酵素 可溶性画分
キノンの還元	$O=C_6H_4=O \rightarrow HO-C_6H_4-OH$	DT-ジアホラーゼ 可溶性画分
N-オキシドの還元	$(R^1, R^2, R^3)-N=O \rightarrow (R^1, R^2, R^3)-N$	CYP ミクロソーム

腸内細菌によるアゾ基還元は、薬物の代謝活性化にも寄与する
例) プロントジル \rightarrow スルファニルアミド

表4 加水分解様式と関与する酵素

加水分解様式	反応式	酵素および局在性
エステル加水分解	$R-COOR' \rightarrow R-COOH + R'-OH$	エステラーゼ ミクロソーム 可溶性画分
アミド加水分解	$R-CONHR' \rightarrow R-COOH + R'-NH_2$	エステラーゼ ミクロソーム 可溶性画分
エポキシド加水分解	$R-CH-CH-R' \rightarrow R-CH(OH)-CH(OH)-R'$	エポキシドヒドロラーゼ ミクロソーム 可溶性画分
グルクロン酸結合体加水分解	β -D-グルクロナダーゼ 腸内細菌	リソソーム
ペプチド加水分解	$R-CONHR' \rightarrow R-COOH + R'-NH_2$	ペプチダーゼ 可溶性画分

エステル、アミドは、吸収性や安定性の改善、副作用軽減を
目的に親化合物のプロドラッグ体として投与されることがある
例) パカンピシリン、タランピシリン (アンピシリンフタリジル)
バラシクロピル (アシクロピルのバリルエステル)

第II相反応(抱合反応)

抱合反応様式	抱合を受け取る官能基	活性供与体と反応例	酵素および局在性
グルクロン酸抱合	-OH, -COOH, -NH ₂ , -SH	$R-OH + UDPGA \rightarrow R-OC_6H_4CO_2 + UDP$	UDP-グルクロン酸転移酵素 (UGT) ミクロソーム
硫酸抱合	-OH, Ar-NH ₂	$R-OH + PAP \rightarrow R-OSO_3H + PAPS$	硫酸転移酵素 (ST) 可溶性画分
アミノ酸抱合	Ar-COOH	$Ar-COOH + PPI, AMP, CoASH \rightarrow Ar-CO-NH-CH_2COOH + PAPS$ CoASH, ATP, H ₂ NCH ₂ COOH	アミノ酸N-アシル転移酵素 ミトコンドリア
アセチル抱合	Ar-NH ₂ , Ar-SO ₃ H	$Ar-NH_2 + CoASH \rightarrow Ar-NHCOCH_3 + CoS-CO$	アセチル転移酵素 (NAT) 可溶性画分
メチル抱合	-OH, -NH ₂ , -SH	$-SH + S-アデノシルホモシステイン \rightarrow -SCH_3 + SAM$	メチル転移酵素 可溶性画分
グルタチオン抱合	活性なハロゲン、ニトロ基を持つ芳香族化合物、エポキシド	$R-X + GSH \rightarrow R-S-GS + HX$ CoNH ₂ CH ₂ COOH, NHCOCH ₂ CH ₂ COOH, NH ₂	グルタチオンS-転移酵素 (GST) 可溶性画分

UDPGA: UDP-グルクロン酸, PAPS: S-ホスホアデノシルホモシステイン, SAM: S-アデノシルメチオニン
生体内極性物質との共有結合により、薬物の極性が更に増す
 \rightarrow 尿や胆汁中へ排泄されやすくなる
グルクロン酸、硫酸、グルタチオン抱合: 分子量増大、輸送担体の基質になる

IV CYPによる薬物酸化

シトクロムP450 (cytochrome P450, CYP)

- ✓ 活性中心にヘム鉄を含有 (ヘムタンパク質)
- ✓ ここに配位する薬物の併用で非選択的に阻害
- ✓ 分子状酸素を活性化する
- ✓ 分子量: 約50,000
- ✓ 450 nm付近に吸収極大
- ✓ 肝臓の小胞体に多く存在

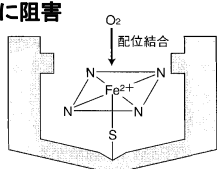


図3 CYPの構造模式図
[よくわかる薬物相互作用, 水橋道直, 高柳元明監修, p14, 廣川書店 (2001)]

CYPスーパーファミリー

- ✓ 分子多様性を持つ
- ✓ 生体成分合成型:
ステロイドホルモン、
脂溶性ビタミンなどの生合成に関わる
- ✓ 薬物代謝型:
様々な薬物の代謝に関わる

CYPの分子多様性

ファミリー(群) (アミノ酸配列で40%以上が同一)

:CYP1, CYP2, CYP3...

サブファミリー(亜群) (アミノ酸配列で55%以上が同一)

:CYP2A, CYP2B, CYP2C...

ファミリーメンバー(分子種)

:CYP2C9, CYP2C19...

ヒトにおいて、
代表的な5分子種
1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 3A4で
医薬品の95%以上が
酸化される

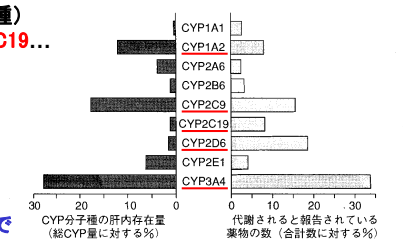


図4 ヒト肝臓中のCYP分子種の存在量(%)と各CYP分子種により代謝される薬物の数(合計数に対する%)
[島田 九, 薬物動態, 15, 35 (1995)]

CYPの性質

低い基質特異性 (薬物代謝型CYP)

ひとつのCYP分子種 → 多数の薬物を代謝
ひとつの薬物の異なる部位を代謝

ひとつの薬物 → 複数のCYP分子種が代謝
⇔ ある薬物が一つのCYP分子種だけで代謝されるとき、
薬物相互作用が問題となる

誘導および阻害

薬物投与その他の種々の要因で酵素誘導や阻害が起きる
⇔ 併用薬との薬物間相互作用が問題となる

遺伝的多型

遺伝的にCYP活性の低い個体群、欠損する個体群
薬物の副作用発現の個人差、人種差、民族差の原因となる

CYPによる薬物酸化様式

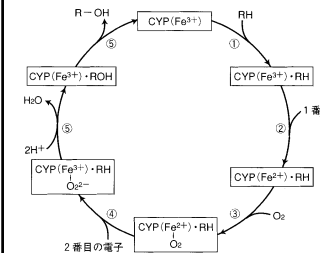
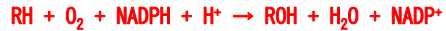


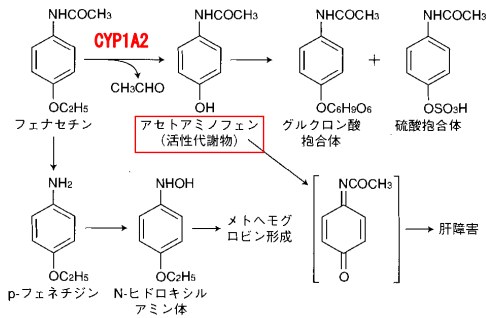
図5 CYPによる薬物の酸化機構

1番目の電子はNADPH-P450還元酵素より、2番目の電子はNADPH-P450還元酵素またはシトクロムb5より由来する。

CYPの反応には電子供与体が必要

- ① 薬物 (RH) のCYPへの結合 (3価鉄)
- ② NADPH-Cyt. P450還元酵素で 2価鉄に還元
- ③ ヘム鉄に分子状酸素が配位
- ④ NADPH-Cyt. P450還元酵素またはCyt. b5の電子により酸素活性化
- ⑤ 薬物に酸素1原子導入 (酸化)
酸素もう一原子が水に還元
CYPが酸化型 (3価鉄) にもどる

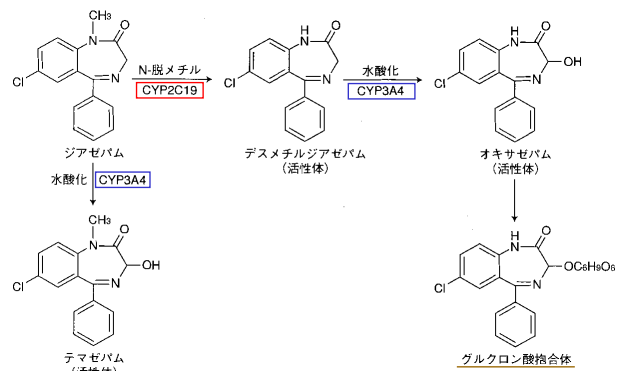
フェナセチン(解熱鎮痛薬)の代謝



CYP1A2によりO-脱エチル化 → アセトアミノフェン
→ グルクロン酸抱合、硫酸抱合 → 排泄
副反応 (アミド開裂、抱合反応系の飽和) で肝障害
※ フェナセチンは現在供給停止 (長期大量服用で発ガン)

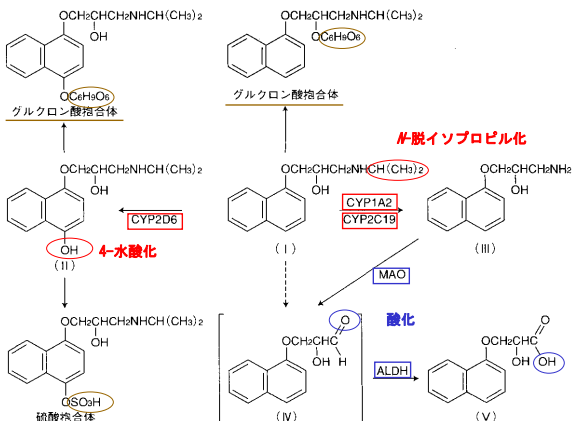
ジアゼパムの代謝

ベンゾジアゼピン系精神安定薬、抗痙攣薬、抗不安薬



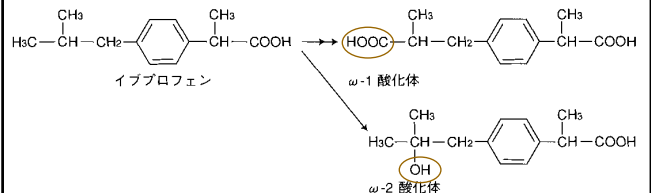
p.136 プロプラノロールの代謝

β-アドレナリン受容体遮断薬 (狭心症、高血圧、不整脈)



イブプロフェンの代謝

非ステロイド系抗炎症薬 (プロピオン酸系)



代謝に種差がある

ラット、イヌでは、ω-2
ヒトでは ω-1
が優先して尿中に排泄 → 創薬上の問題

ネオメディカル 薬の生体内運命
中島 恵美 編 p.138 (2008)

サラズスルファピリジンの代謝

潰瘍性大腸炎治療薬
(大腸指向性プロドラッグ)

サラズスルファピリジン

腸内細菌によるアゾ基の還元

5-アミノサリチル酸 (5-ASA) + スルファピリジン

経口投与後、小腸で吸収されず、大腸に到達
腸内細菌でアゾ基が還元
活性代謝物 (5-アミノサリチル酸) が生成

ネオメディカル 薬の生体内運命
中島 恵美 編 p.138 (2008)

ロキソプロフェンの代謝

非ステロイド系抗炎症薬 (2-アシルプロピオン酸系)
(副作用軽減目的のプロドラッグ)

ロキソプロフェン

ケトン還元
キラル変換

trans-アルコール体
(活性代謝物)

NSAIDは、消化管でのプロスタグランジン合成阻害による
副作用として、消化管障害が問題となる
プロドラッグ化することで、副作用が軽減された

ネオメディカル 薬の生体内運命
中島 恵美 編 p.139 (2008)

イソニアジドの代謝

抗結核薬

イソニアジド

N-アセチルイソニアジド

N-アセチル転移酵素 2 (NAT2) によるアセチル化抱合

NAT2には、酵素活性が高い個体群 (rapid acetylator) と低い個体群 (slow acetylator) が存在 (個人差)

低い個体群では副作用 (多発性神経炎) が起こりやすい

ネオメディカル 薬の生体内運命
中島 恵美 編 p.139 (2008)

その他の薬物

フェニトイン
臨床用量で代謝
酵素が飽和する
SNPによる個人差
あり
TDMを行い慎重な
投与設計を行う

カルシウム拮抗薬
CYP3A4を介した
相互作用例多く
要注意

抗腫瘍薬
副作用軽減目的
のプロドラッグ

