

C13(4) (第9回)

薬物代謝②

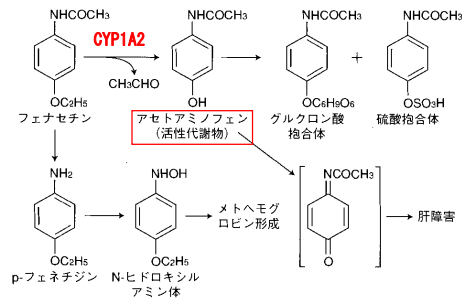
(教科書:薬の生体内運命 ネオメディカル p.140~159)

薬剤学講座(3号館6階) 崔 吉道

平成20年6月12日 13:15~14:30
355講義室

フェナセチン(解熱鎮痛薬)の代謝

ネオメディカル 薬の生体内運命
中島 恵美 編 p.135 (2008)



CYP1A2により脱エチル化 \rightarrow アセトアミノフェン
 \rightarrow グルクロン酸抱合、硫酸抱合 \rightarrow 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)

(今週の話)

ネオメディカル 薬の生体内運命
中島 恵美 編 p.140 (2008)

薬物の併用時に何が起こるのか? ①

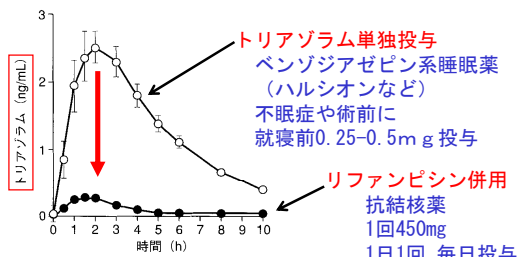


図6 リファンピシン前投与後のトリアゾラムの血中濃度
●: 600 mgのリファンピシンを5日間 (1日1回) 投与後に0.5 mgのトリアゾラムを投与
○: 対照
[K. Viitikka et al. Clin. Pharmacol. Ther., 61: 8 (1997)]

薬物の併用時に何が起こるのか? ②

ネオメディカル 薬の生体内運命
中島 恵美 編 p.144 (2008)

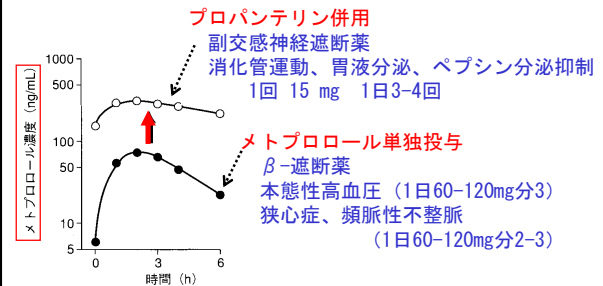
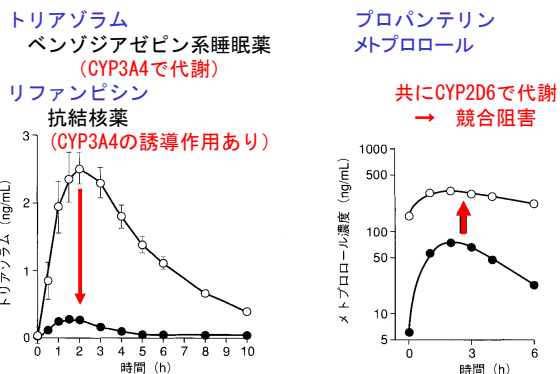


図8 メトプロロール単独投与時、或いはメトプロロールとプロバフェノン投与してからの血液中のメトプロロール濃度
[F. Wagner et al. Br. J. Clin. Pharmacol., 24, 213-220 (1987)]

薬物代謝酵素の外的変動要因:

ネオメディカル 薬の生体内運命
中島 恵美 編 p.140, 144 (2008)

酵素誘導および酵素阻害



薬物代謝酵素の外的変動要因: 酵素誘導および酵素阻害

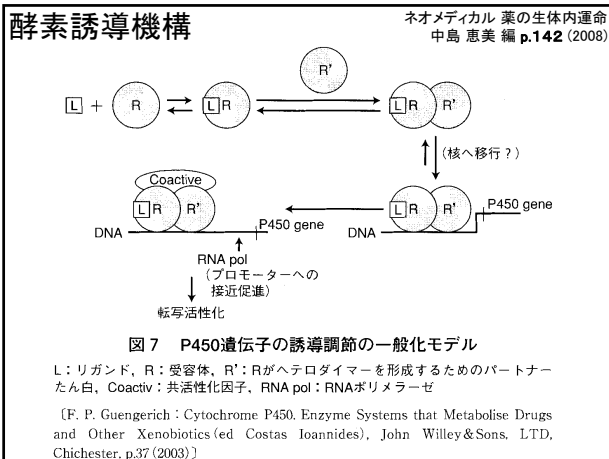
酵素誘導

- 薬物の投与により、体内の酵素活性が増えること
- 繰り返して投与時に生じる
- その酵素基質の消失は早まり、薬効が減少する
- 自己酵素誘導と外部酵素誘導がある

酵素阻害

- ある薬物の投与により酵素活性が低下
- 他薬の代謝が阻害を受ける (親和性の理解が重要)
- 1回の投与でも発現する

代謝過程における薬物相互作用の約95%にCYPが関与
その70%が酵素阻害による
二相性変動 (投与直後に阻害, 36-48時間で誘導) 例も有り



酵素誘導機構

ネオメディカル 薬の生体内運命
中島 恵美 編 p.142 (2008)

- 多くのCYP分子種で誘導が見られる
- CYP2D6の誘導に関する報告はない
- CYPの誘導の多くは核内受容体を介したmRNA量増大による
- mRNA量増大により酵素タンパク質量も増大すると考えられている
- 受容体の例
 - CYP1A 芳香族炭化水素受容体 (AhR, arylhydrocarbon...)
 - CYP2B 常在性アンドロスタン受容体 (CAR, constitutive active...)
 - CYP3A プレゲナンX受容体 (PXR, pregnane X...)
- UDP-グルクロン酸転移酵素の誘導
 - フェノバルビタール、リファンピシンなどで誘導
 - リファンピシンでアセトアミノフェン-グルクロン酸抱合体が増大 (硫酸抱合活性には影響しない)

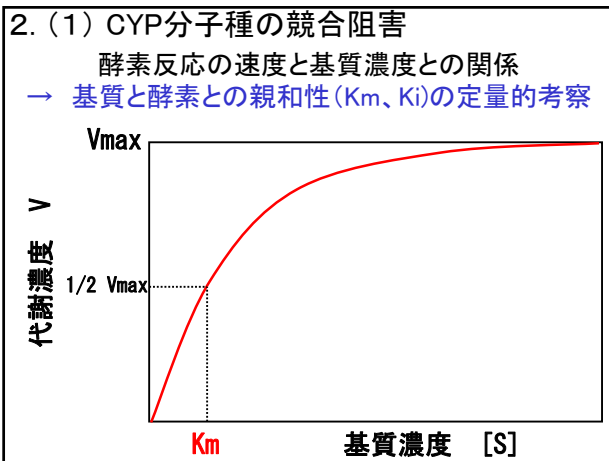
表6 主なCYP分子種とその基質, 誘導薬, 阻害薬

CYP	基質	誘導薬	阻害薬
1A2	カフェイン フェナセチン テオフィリン (R)-ワルファリン プロプラノロール	オメプラゾール 吸烟 カルバマゼピン リトナビル	ニューキノロン: ノルフロキサシン, エノキサ シン, シプロフロキサシン フルボキサミン フラフィリン α-ナフトフラボン イミプラミン
2C9	ジクロフェナク フェニトイン トルブタミド (S)-ワルファリン イブプロフェン	フェノバルビタール リファンピシン フェニトイン カルバマゼピン	フルバスタテン アミオダロン スルファミトキサゾール イソニアジド リトナビル
2C19	(S)-メフェンドリン オメプラゾール ジアゼパム プロプラノロール アミトリプチリン	競合阻害	オメプラゾール アミオダロン フルボキサミン カルバマゼピン
2D6	デブリンキン プロパフェノン スバルティン ノルトリプチリン ブアラール プロプラノロール コデイン デンシラミン メトプロロール	未だ知られていない	キニジン プロパフェノン ハロペリドール イミプラミン シメチジン スミオダロン ジルチアゼム クロザピン

ネオメディカル 薬の生体内運命
中島 恵美 編 p.144 (2008)

表6(つづき)

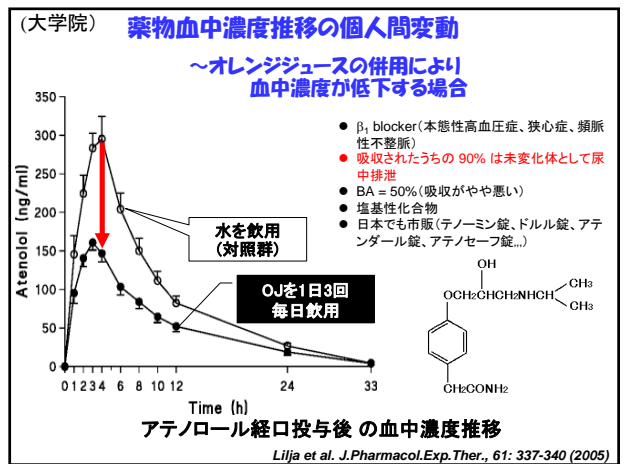
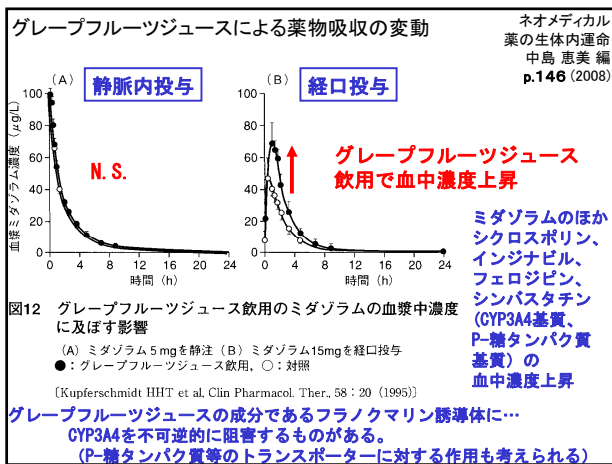
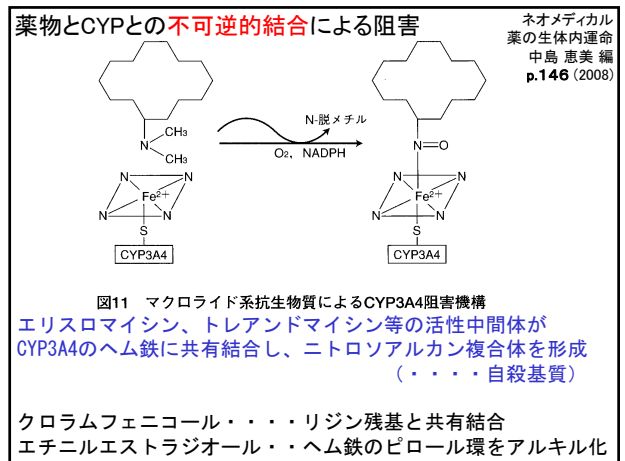
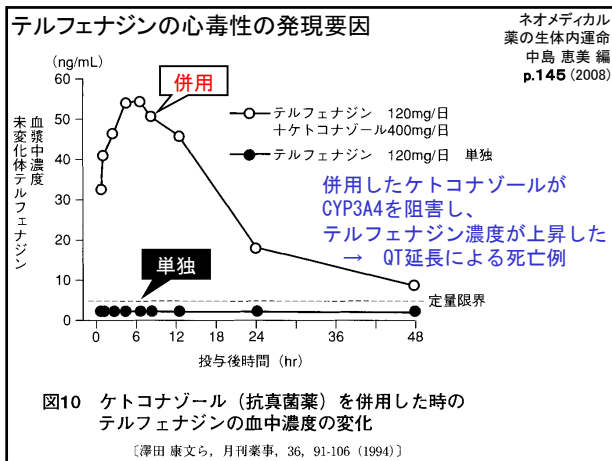
CYP	基質	誘導薬	阻害薬
2E1	クロルゾキサゾン インフルラン エチルアルコール	アルコール イソニアジド	クロルゾキサゾン アニリン
3A4/5	ニフェジピン リドカイン ジアゼパム テストステロン ミダゾラム テルフェナジン クラリスロマイシン ジシプラミド (R)-ワルファリン ペラバミル エリスロマイシン カルバマゼピン トリアゾラム アミオダロン シクロスポリン	リファンピシン フェノバルビタール フェニトイン カルバマゼピン シキザメタゾン タキソール St. John's wort	アゾール系抗真菌薬: ケトコナゾール, イトラコ ナゾール, フルコナゾール マクロライド系抗生物質: エリスロマイシン, クラリ スロマイシン, トリアセチ ルオレアンドマイシン シメチジン エチニルエストラジオール ダナゾール シクロスポリン インジナビル



薬物代謝酵素の外的変動要因: 酵素誘導および酵素阻害

- 酵素誘導
 - 薬物の投与により、体内の酵素活性が増えること
 - 繰り返し投与時に生じる
 - その酵素基質の消失は早まり、薬効が減少する
 - 自己酵素誘導と外部酵素誘導がある
- 酵素阻害
 - ある薬物の投与により酵素活性が低下
 - 他薬の代謝を阻害する (親和性の理解が重要)
 - 1回の投与でも発現する

•代謝過程における薬物相互作用の約95%にCYPが関与
•その70%が酵素阻害による
•二相性変動(投与直後に阻害, 36-48時間で誘導)例も有り



(大学院) アテノロールの体内動態パラメータに対するオレンジジュースの影響 (健康人)

変動因子	水飲用群	オレンジジュース群
血中パラメータ		
C_{max} (ng/mL)	319.0±81.4	163.6±29.6* ↓
t_{max} (h)	3.5 (3-4)	3.0 (2-4)
$t_{1/2}$ (h)	6.4±1.2	7.7±2.4
$AUC_{(0-\infty)}$ (ng mL/h)	2,960±890	1,833±616*
尿中パラメータ		
A_e (mg)	24.6±4.4	15.3±2.7*
CL_R (mL/min)	149.0±25.3	158.9±40.6
薬理作用		
平均心拍数 (拍/min)	51.8±5.0	56.7±6.6*

* : p < 0.01
Lilja et al. J.Pharmacol.Exp.Ther., 61: 337-340 (2005)

VII 薬物代謝酵素の内的変動要因: 年齢、遺伝的因子

ネオメディカル薬の生体内運命
中島 恵美 編
p.146 (2008)

表8 高齢者における薬物動態に影響を及ぼす生理的因子の変動

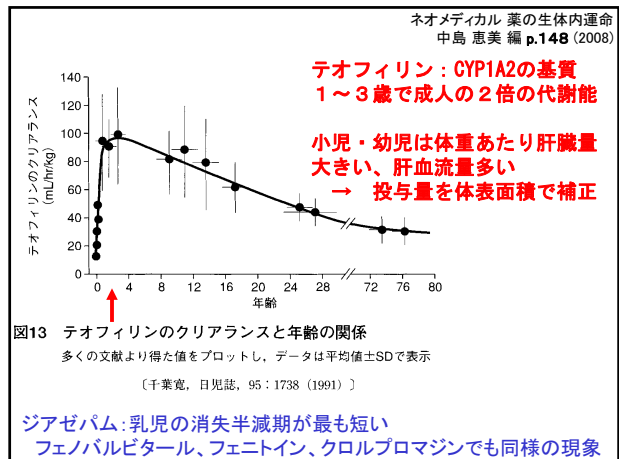
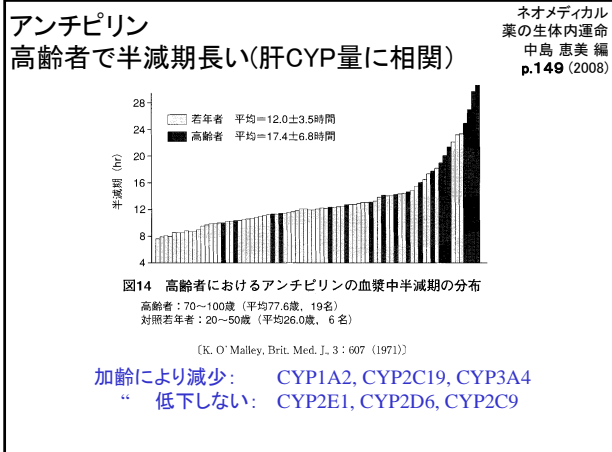
生理的因子	変化率
腎臓管血流量	20~30% ↓
胃酸分泌	pH 1~3 ↑
胃内容排出速度	0~10% ↓
腸管運動	10~20% ↓
心拍出量	30~40% ↓
体内水分量	10~15% ↓
体脂肪	20~40% ↓
血漿アルブミン	15~20% ↓
血漿 α_1 -AG	10~20% ↑
lean body mass	20~30% ↓
肝重量	18~36% ↓
肝代謝酵素活性	0~15% ↓
肝血流量	30~50% ↓
小腸酵素活性	0~10% ↓
小腸微絨毛の萎縮	15~20% ↓
腎血流量	40~50% ↓
腎糸球体の過量	20~30% ↓
尿細管分泌能	30%

多くの生理機能 : 30歳がピーク
一般に高齢者で 消失半減期延長
 $C_{p,ss}$ 上昇 (個人差 : 大)

表7 薬物動態に関連する人生の段階

呼称	年齢
新生児	誕生~1ヵ月
乳児	1ヵ月~1歳
幼児	2歳~5歳
小児	6歳~12歳
青年期	12歳~20歳
成人	20歳~70歳
高齢者	70歳以上

〔加藤隆一, 臨床薬物動態学~臨床薬理学・薬物療法的基础として~, p236, 南江堂 (2003)〕



ネオメディカル 薬の生体内運命 中島 恵美 編 p.150 (2008)

UDP-グルクオン酸転移酵素

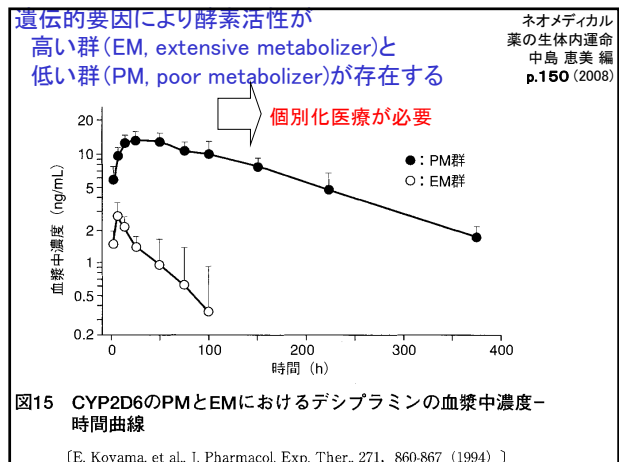
- 新生児: グルクオン酸抱合活性低い
 - クロラムフェニコール、インドメタシンの消失半減期が延長
 - クロラムフェニコール投与された新生児でグレイ症候群
- 3ヶ月齢乳児: 順次増加し、ほぼ成人と同程度
- 加齢による活性低下は見られない

硫酸転移酵素

- 活性の発達が速い

アセチル転移酵素

- イソニアジドの半減期: 高齢者と若年者で差ない



ネオメディカル 薬の生体内運命 中島 恵美 編 p.146 (2008)

遺伝的要因

最初に見つかった多型 PM: 日本人0.7%、白人7%

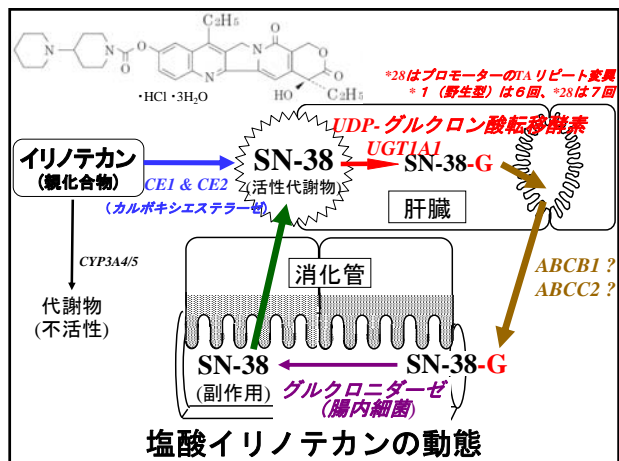
表9 主な薬物代謝酵素の代表的な遺伝子多型

薬物代謝酵素	アリル	遺伝子変異*	アミノ酸変異	酵素活性	基質となる薬物
CYP2C9	CYP2C9*3	4075 A>C	Ile ³⁵⁹ Leu	低下	フェニトイン ワルファリン
CYP2C19	CYP2C19*2	681 G>A	スプライシング欠損	不活性	メフェニトイン
	CYP2C19*3	636 G>A	終止コドン	不活性	オメプラゾール イミプラミン
CYP2D6	CYP2D6*10	100 C>T	Pro ³⁴ Ser	低下	デブリンソキン フルトリプチリン
	(CYP2D6*4)	1846 G>A	スプライシング欠損	不活性 ^b	プロプラノロール ハロペリドール イソニアジド プロカイナムド
NAT2	NAT2*6A	590 G>A	Arg ¹⁹⁷ Glu	低下	
	NAT2*7B	857 G>A	Gly ²⁸⁶ Glu	低下	
ALDH2	ALDH2*	1510 G>A	Glu ⁴⁸⁷ Lys	不活性	アセトアルデヒド

a: 日本人における代表的な遺伝子変異を示す
 b: 白人に多い遺伝子変異を示す

日本人の40%で変異(SNP) ... 遺伝的多型

poor metabolizer (PM)





バイオアベイラビリティ、BA、F

経口投与された薬物がどれだけ体循環に移行するか

初回通過効果:
 吸収過程で代謝や排泄により除去されること
 代謝: 消化管壁と肝臓
 排泄: 消化管腔と胆汁

$F = F_a \cdot F_g \cdot F_h$

例) 80% 80% 80%
 $0.8 \times 0.8 \times 0.8 = 0.512$
 BAは、約 51%

図16 経口投与された薬物の初回通過効果

CYP3A4とP-糖タンパク質の協調作用

シクロスポリン
ミダゾラム
ニフェジピン

図17 小腸初回通過におけるCYP3A4とP-糖たんぱく質の協調作用

シクロスポリン、ニフェジピン等のCYP3A4及びP-糖たんぱく質の基質になる薬物は、小腸上皮細胞刷毛縁を透過後、上皮細胞内でCYP3A4による代謝、P-糖たんぱく質による排出を受け、それらを免れたものが吸収される。排出された薬物は再び上皮細胞膜を透過し、同じような過程を経る。CYP3A4とP-糖たんぱく質の協調作用のため、これらの薬物のバイオアベイラビリティは低くなる。

バイオアベイラビリティが低い薬物
プロプラノロール、ニトログリセリン、リドカイン
 ~徐放化すると、更に代謝されやすくなりBAが低下する

プロプラノロール、メプロロールは食後服用でBA上昇 (p62、図19)
 ~消化管血流量増加により代謝が飽和する(初回通過効果 ↓)

舌下投与、鼻粘膜投与、経肺吸入、坐剤投与、貼付剤投与で初回通過効果を回避できる

今後の講義予定 [H20-C13(4)]

4/10	薬理学概論・薬の副作用
4/17	(特別講義) 関門組織の構造トピックス 金沢大・医 若山友彦 先生
4/24	薬物の吸収①
5/ 8	薬物の吸収②
5/15	(特別講義) 企業における生物薬剤学 参天製薬 疋田光史 先生
5/22	薬物の分布①
5/29	薬物の分布②
6/ 5	薬物の代謝①
6/12	薬物の代謝②
6/19	薬物の排泄①
6/26	(特別講義) 組織移行各論トピックス 帝京大・薬 出口芳春 先生
7/ 3	薬物の排泄②

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>