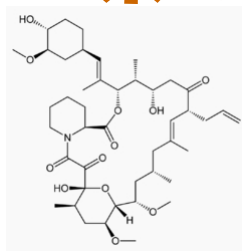


化学者が眺めた 薬の代謝



梶本興亜

薬の全体像

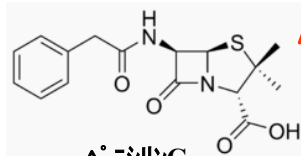
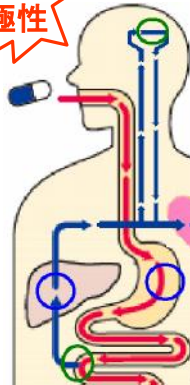
化合物の立体構造と極性

吸収と分配

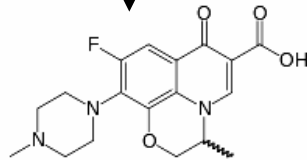
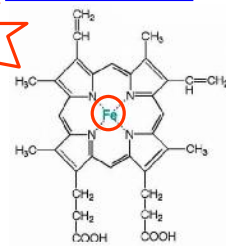
薬理作用

代謝と排泄

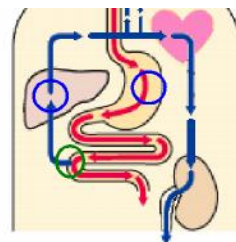
極性



鉄

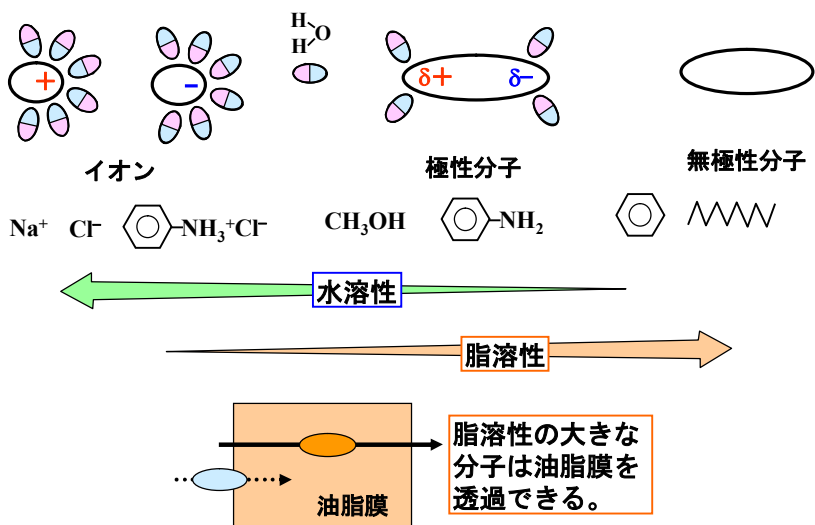


オフロキサシン
ニューキノロン系合成抗菌薬



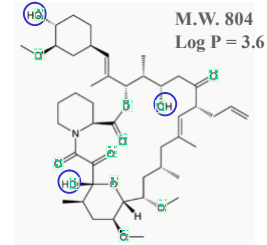
吸収と分配(Absorption and Distribution)

化合物の極性



Lipinski則 (Lipinski's rule of five 1997年)

- ・ 水素結合ドナーが5個以下
- ・ 水素結合アクセプターが10個以下
- ・ 分子量が500以下
- ・ 分配係数 $\log P_{ow}$ が5以下



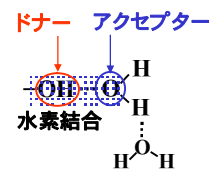
タクロリムス

水素結合ドナー(供与体) : OH やNHなど

水素結合アクセプター(受容体) : O やNなど

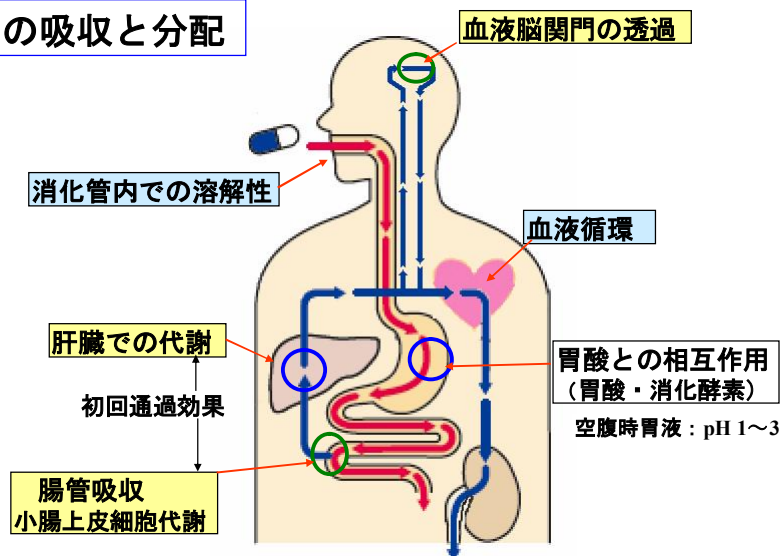
分配係数 $\log P_{ow}$:

$$P_{ow} = \frac{1\text{-オクタン中の濃度}}{\text{水中の濃度}}$$



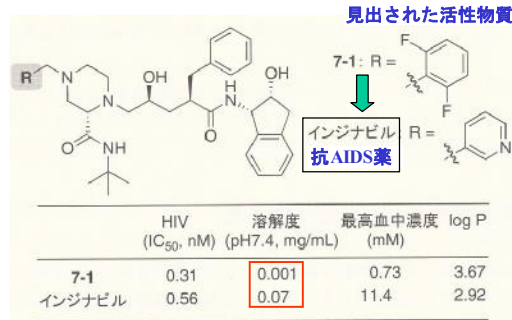
Lipinski則を満たす薬は経口薬として適している。

薬の吸収と分配

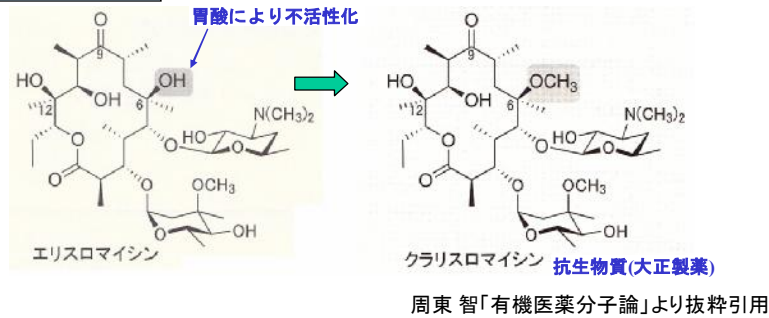


薬の改良

溶解性を上げる

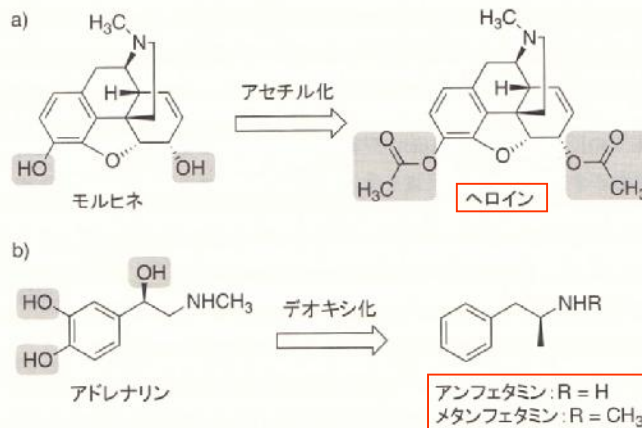


胃酸への抵抗性



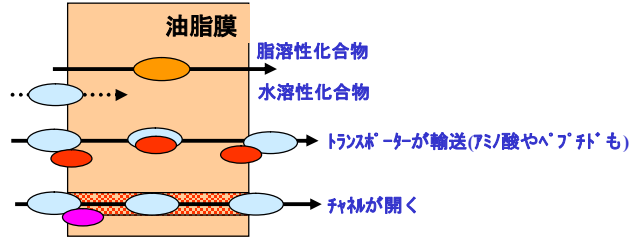
血液脳関門への透過性

OH基を除去したり、OCOCH₃基に変えることによって脂溶性を高め、血液脳関門の通過を容易にしているため、中枢作用(鎮痛・覚醒効果)が格段に強い。

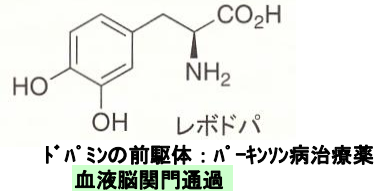
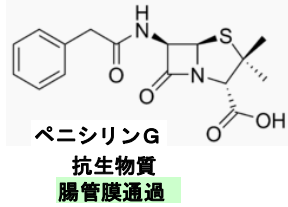


周東 智「有機医薬分子論」より抜粋引用

水溶性薬の膜通過

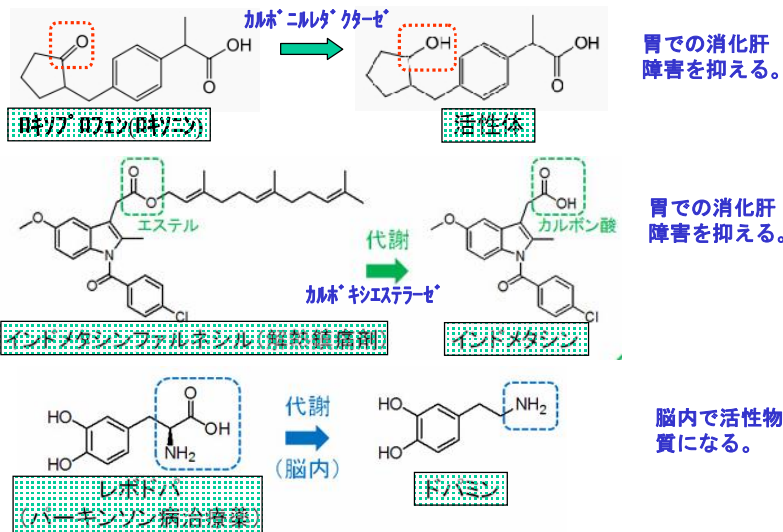


トランスポーターによって膜通過



プロドラッグ(Prodrug)

それ自体不活性であるが、生体内で活性体に変換されて薬理作用を示す薬。



日本発の有用薬

免疫抑制剤タクロリムス

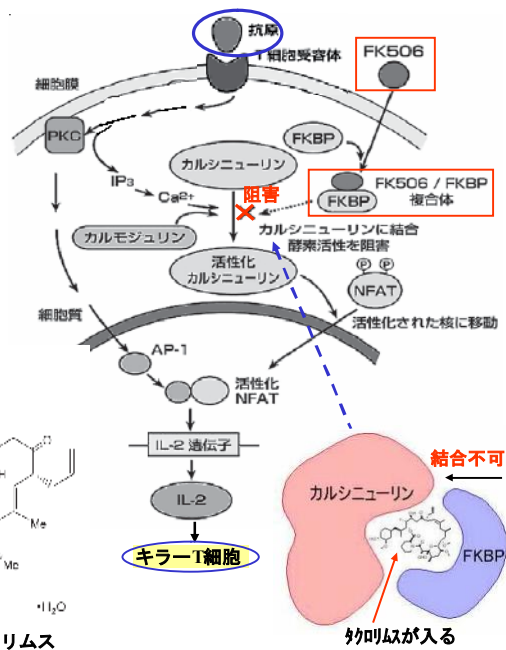
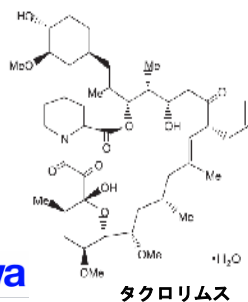
- 1972年、シロスタチンの発見(スイス)によって、移植手術が普及するが、副作用が大きい。
- 1984年、筑波山麓の土からタクロリムス(FK506)を発見。
- 1993年、「肝移植における拒絶反応の抑制」を効能に発売開始。薬品名プロgraf。

シロスタチンより副作用少なく、効能100倍。

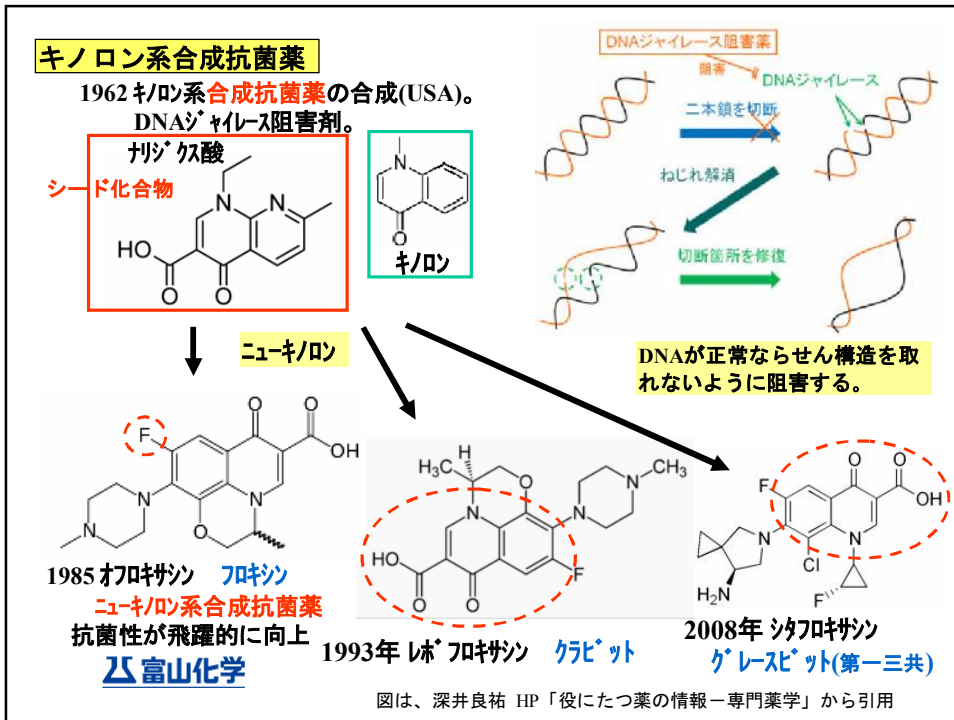


後藤俊男
(フジサワ製薬)

Fujisawa



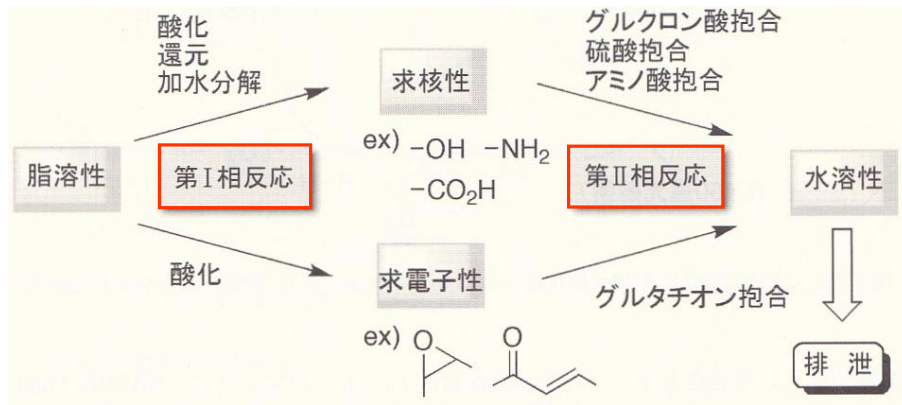
山下道雄「タクロリムス開発物語」より抜粋引用



代謝と排泄

代謝と排泄

第I相と第II相反応



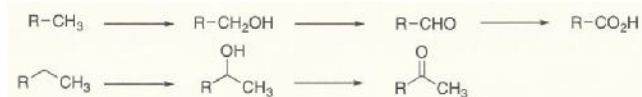
周東 智「有機医薬分子論」より抜粋引用

第I相反応

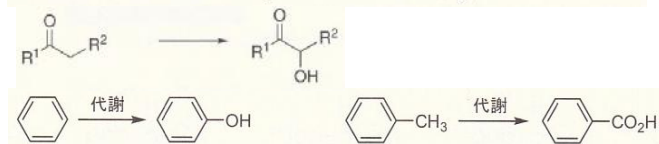
脂溶性化合物 (酵素) → 極性のある水溶性化合物

酸化代謝：多くがCYP(P450)による酸化

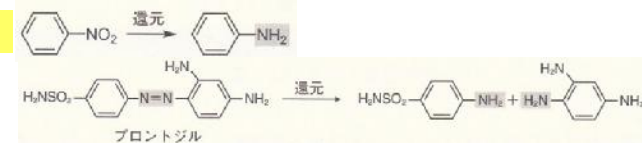
脂肪族



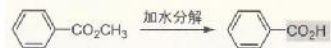
芳香族



還元的代謝

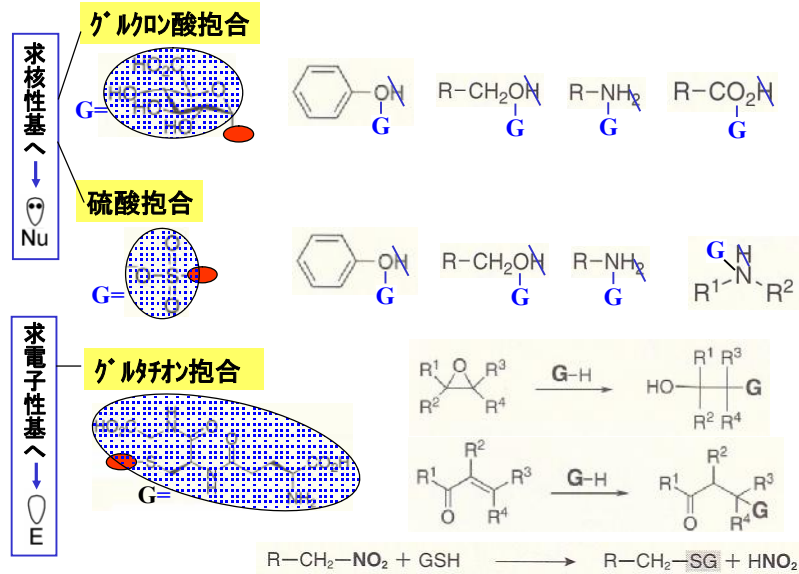


加水分解代謝



第II相反応

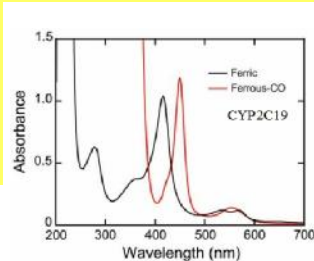
極性分子を付加することで、更に水溶性を上げる。



代謝におけるP450の重要性

CYP

- 1962年、大村・佐藤によってP450がヘム蛋白であることが発見された。
- ヘムにCOが付くと、450nmに特異的吸収が現れる。
- かなり非特異的に様々の基質を酸化し、肝臓、腎臓において解毒を行う。
- 細胞内の小胞体に多く、ミトコンドリアにも見られる。
- 人では多くのCYPが見出されているが、**CYP3A4**が多く代謝に関わっている。



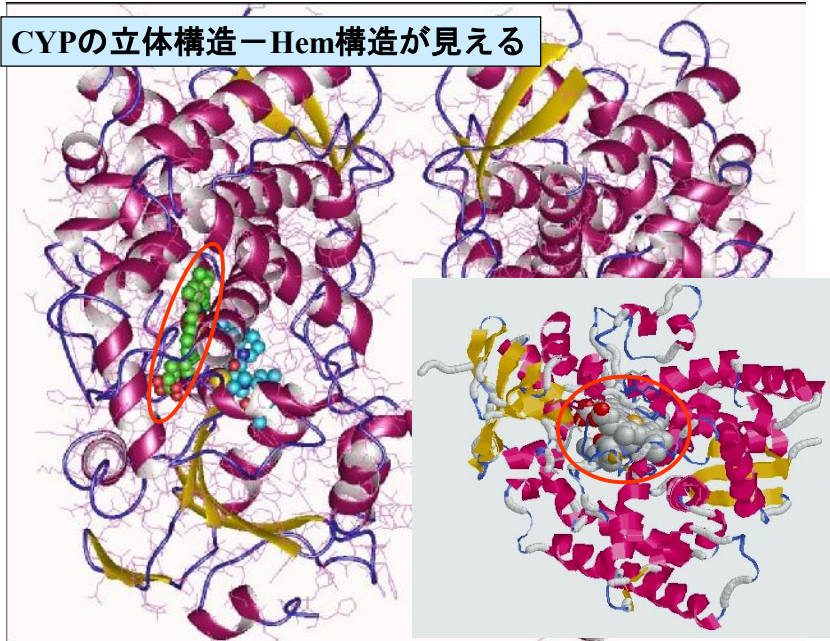
佐藤 了
1923-1996
阪大蛋白研

大村恒雄
1930?-
九大名誉教授

CYP3A4の主な基質と反応

基質	反応
アミオダロン	N-脱メチル
カルバマゼピン	エポキシ化
エリスロマイシン	N-脱メチル
シクロスポリンA	N-脱メチル、メチル基水酸化
タクロリムス	O-脱メチル、O-酸化
タモキシフェン	N-脱メチル、α-水酸化
シクロホスファミド	4-水酸化、N-脱アルキル
バクリタセル	3'-水酸化
テルフェナジン	O-酸化、N-脱アルキル
コデイン	N-脱メチル
テストステロン	6β-水酸化

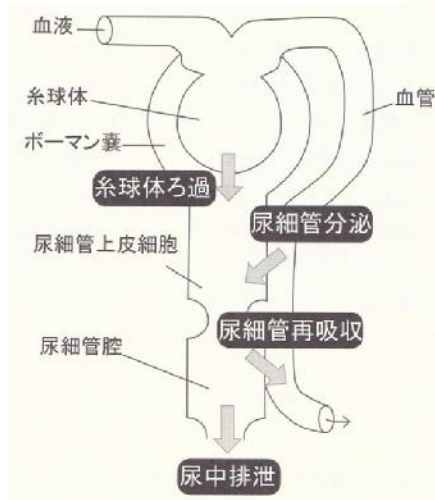
CYPの立体構造－Hem構造が見える



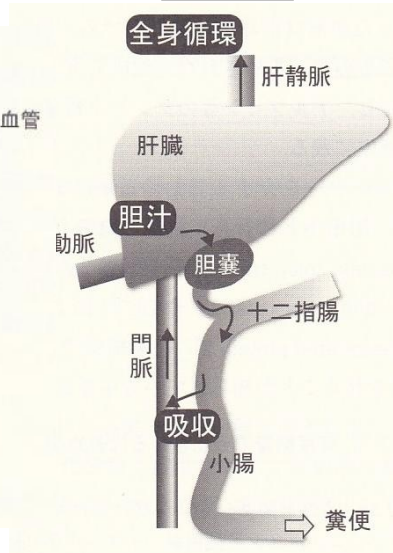
Cytochrome P450 3A4 homodimer + 2 HEM (green-red) + 2 D7J inhibitor (blue-red), Human

排泄

腎排泄



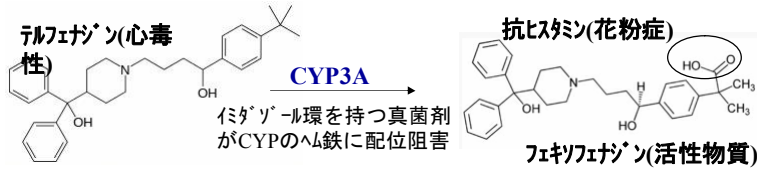
胆汁排泄



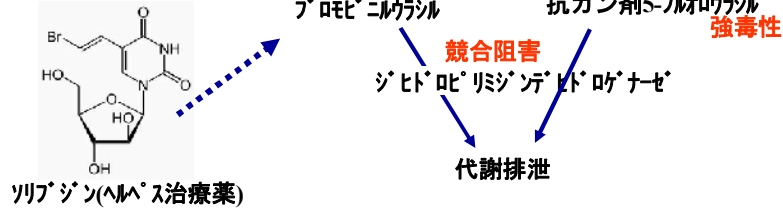
代謝と副作用

CYP3A4阻害剤

グレープフルーツジュース中のフラノクマリン
CYP3Aを阻害



その他の酵素阻害



競合的酵素阻害

