

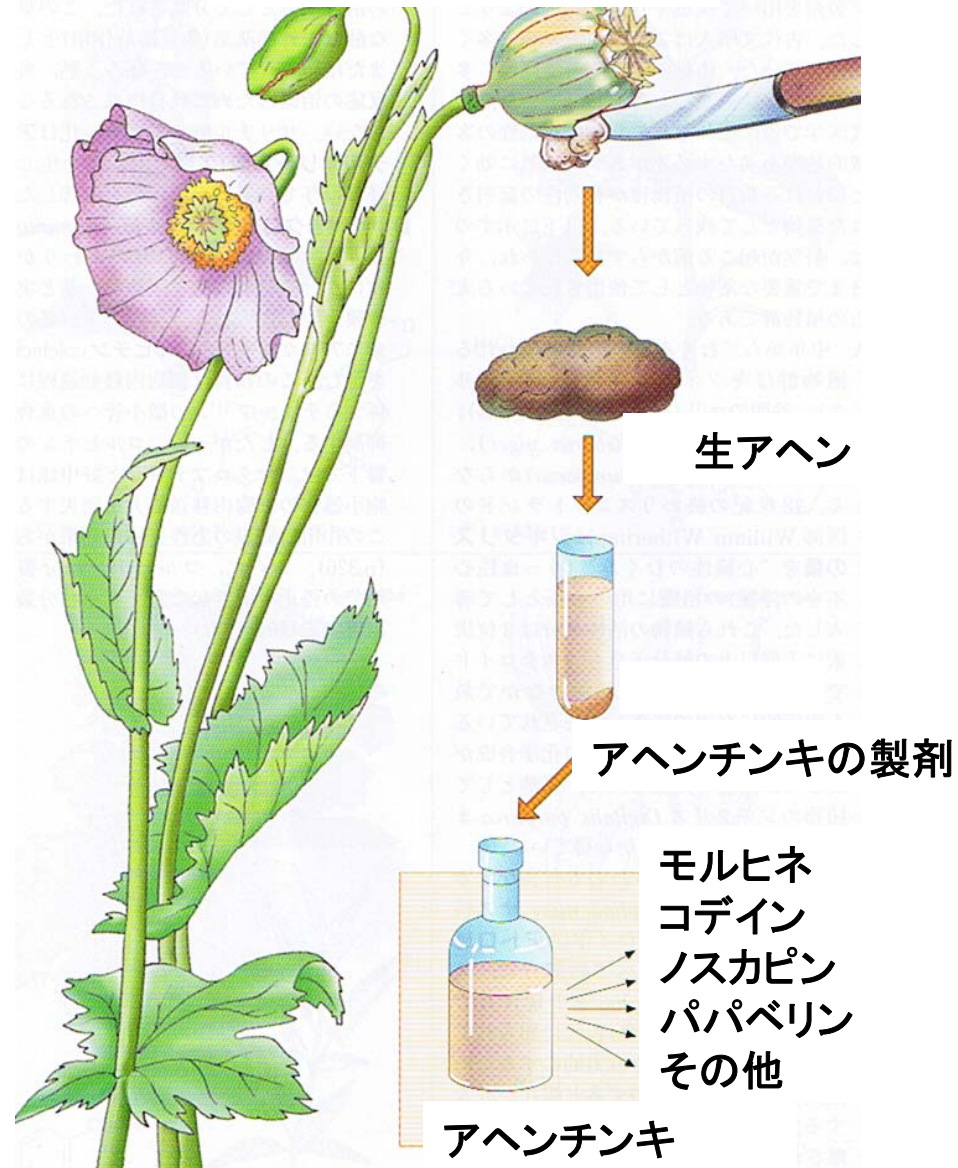
# 薬物が作用する仕組み

# 薬物の源

# 薬物と活性成分

ケシからモルヒネへ

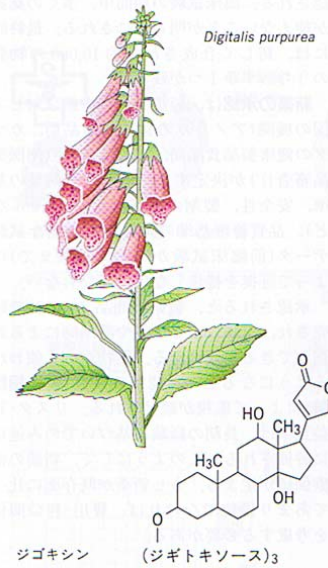
- ・19世紀の終わりまでは、治療薬といえ  
ば天然の有機あるいは無機生成物で  
あった。
- ・1年中使用できる医薬品を確保するた  
めに、植物は乾燥したり、植物油やア  
ルコールに浸したりして保存する。  
例)乾燥したペパーミントの葉、ライム  
の花、大麻の花や葉(ハシシュ、マリ  
ファナ)、ケシの未熟な種の被膜から  
得られるミルク様の滲出物を乾燥した  
もの(生アヘン)
- ・天然生成物や抽出物は異なる活性を  
もつ多くの物質を含む。さらに、天然  
生成物に含まれる個々の成分量は生  
成物の生産地、収穫時期、貯蔵条件  
や期間によって大きなばらつきがある。



# 活性成分を分離する目的

1. **活性成分の同定**
2. 個々の成分の生物学的作用(**薬効**)と体内での動態(**薬物動態**)を分析する。
3. 化学的に純粋な成分の治療的使用における正確な一定**用量**を確認する。
4. 限りある自然からの供給に依存せずに、構造－活性相関の解析に基づく**化学合成**の可能性。
5. もとの成分の薬理学的特性を最も効果的にしようとする**誘導体の合成**。  
例)フェンタニル:モルヒネ誘導体でモルヒネの10から20倍の鎮痛作用をもつ。  
カルフェンタニル:大動物用麻酔薬。フェンタニル誘導体でモルヒネの5000倍の作用をもつ。

# 有効な治療薬としての欧州植物



ジキタリス 葉

活性成分: ジゴキシン

効果: 心収縮力増大



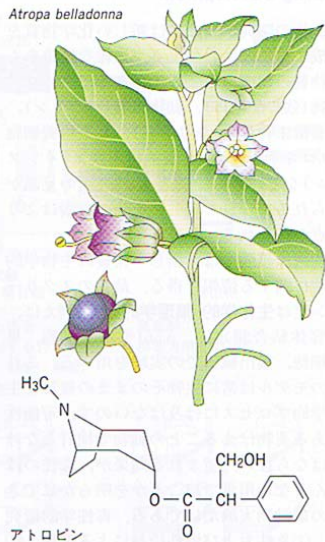
セイヨウシロヤナギ、  
タイリクキヌヤナギ 樹皮

活性成分: サリチル酸

効果: 角質溶解

誘導体: アセチルサリチル酸

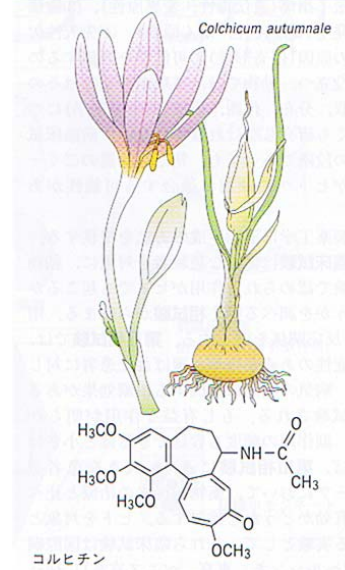
効果: 解熱鎮痛



オオカミナスビ 全草

活性成分: アトロピン

効果: 瞳孔散大



秋咲きクロッカス 全草

活性成分: コルヒチン

効果: 抗痛風作用

# 薬物の開発



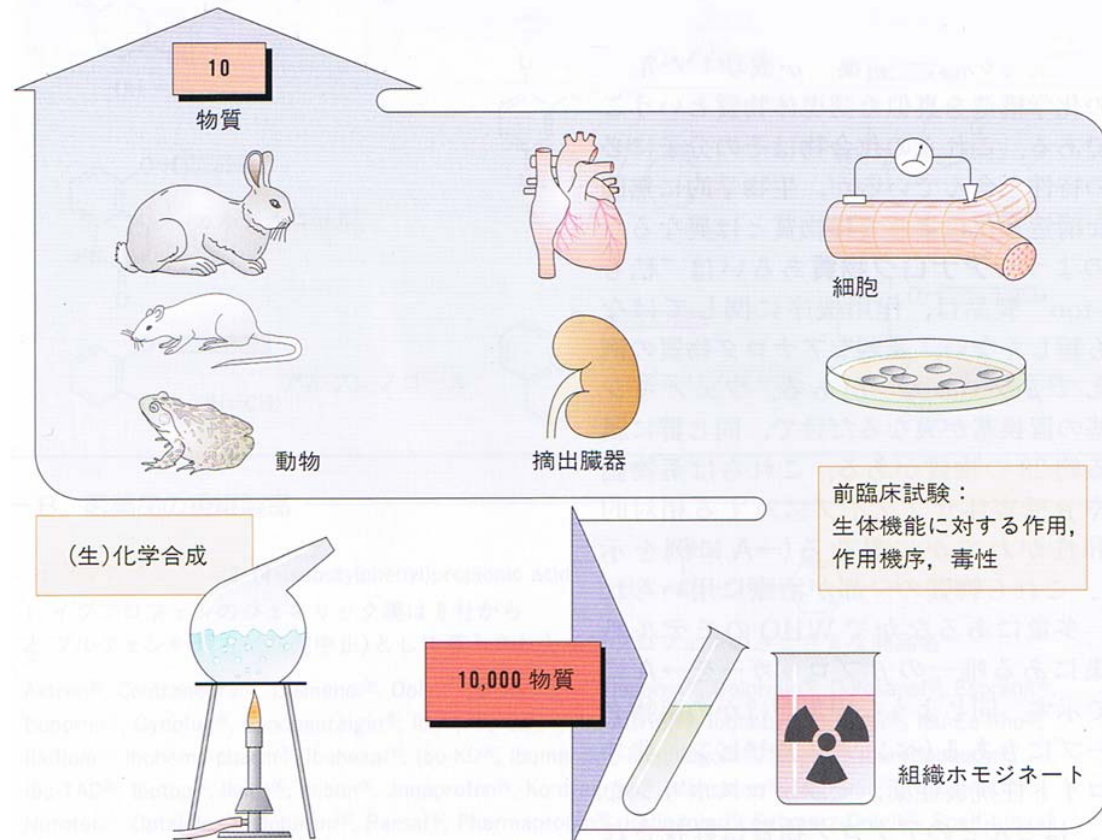
# 薬物の開発

## 化学合成

- ・薬物の開発プロセスは新しい化学物質を**合成**することから始まる。
- ・複雑な構造をもつ物質の起源は様々である。  
例) 植物(強心配糖体)、動物組織(ヘパリン)、培養微生物(ペニシリンG)、ヒト培養細胞(ウロキナーゼ)、遺伝子組み換え(インスリン)など

## 前臨床試験

- ・生化学的・薬理的スクリーニングによって新しい物質の生物学的作用に関する情報を得る。
- ・毒性学的研究によって望まれる効果が毒性のほとんどない用量でおこなうかを明らかにする。
- ・薬物の吸収、分布、代謝、排泄などの薬物動態も調べる。
- ・新しく合成された約10000物質のうちわずか1つだけが残る。



# 薬物の開発

## 臨床試験

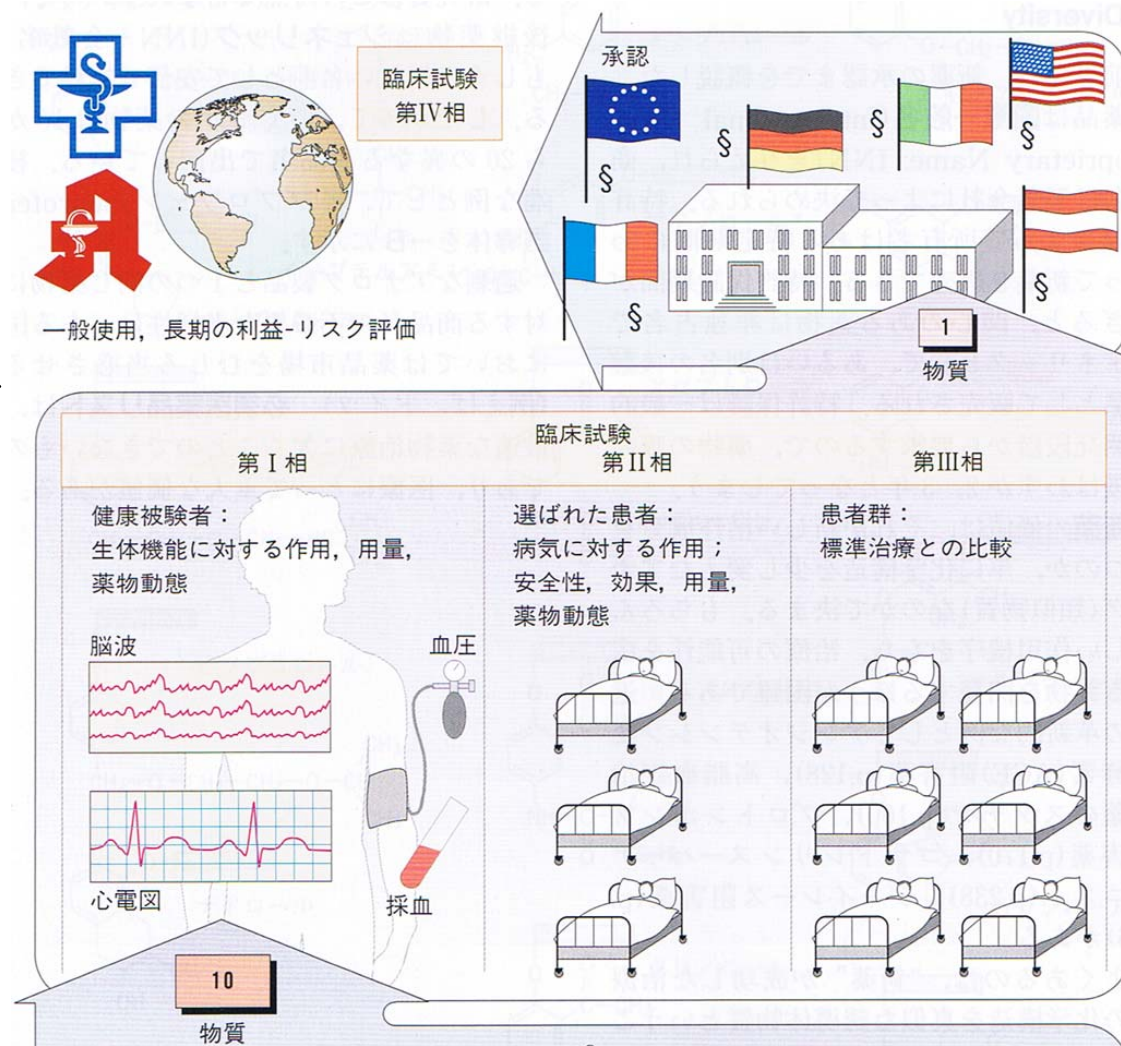
- ・ **第 I 相試験**：健康な被験者を対象に、作用、用量、薬物動態を確認する。
- ・ **第 II 相試験**：選ばれた患者を対象に、治療効果、安全性、用量、薬物動態を確認する。
- ・ **第 III 相試験**：大きな患者グループにおいて、薬物が従来の薬物と比べて有効かどうかを検討する。
- ・ この時点で残るのはわずか1つの物質のみである。

## 新薬の承認

- ・ 製造業者の申請に対して国の機関が審査する。

## 臨床試験第IV相試験

- ・ 市販後も薬物の有効性、安全性を監視する。





# 薬物の投与

# 薬物投与と体内分布

## 静脈内投与:

点滴および注射により  
体循環に直接入る。

## 舌下投与:

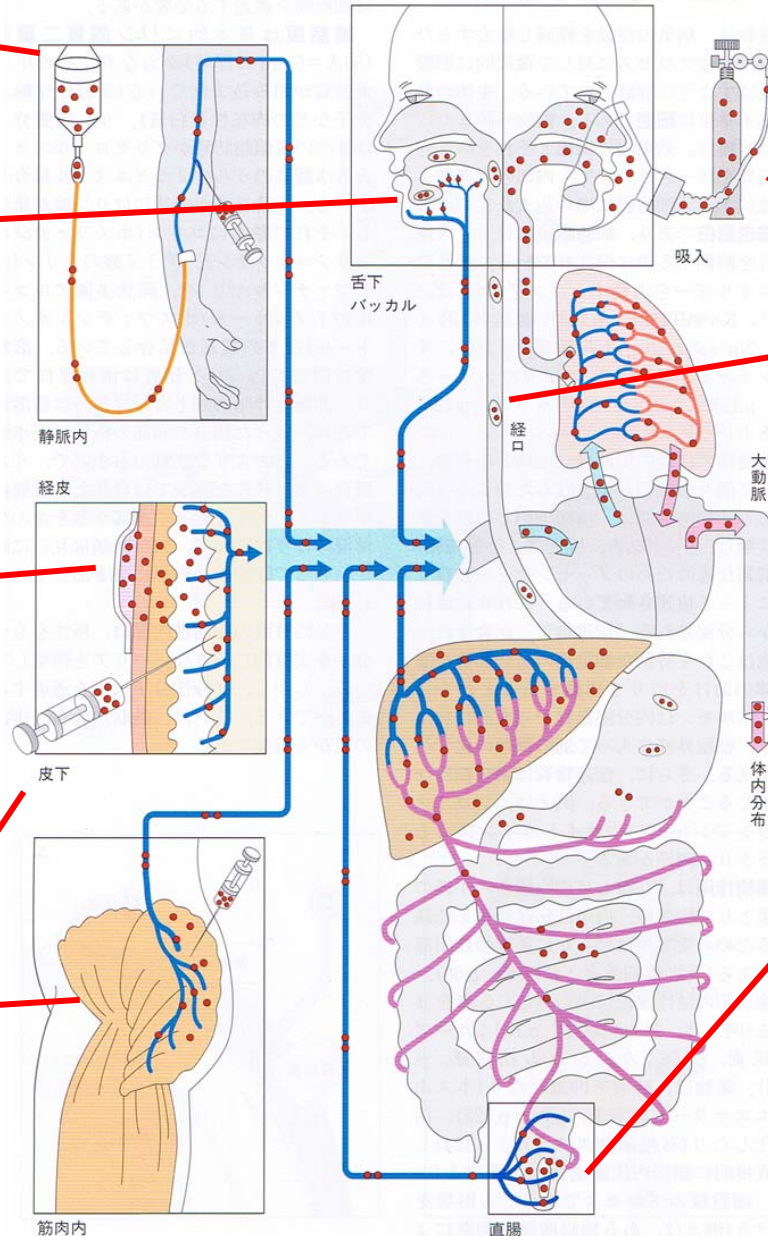
口腔内に分布する毛細血管  
網内へと拡散して、直接  
体循環に入る。  
腸と肝臓を経由しないため、  
初回通過効果を受けない。

## 経皮投与:

経皮パッチに貯蔵され  
た薬剤は一定速度で数  
時間にわたって放出され、  
表皮と皮下結合組織を介して  
毛細血管に入る。

## 皮下、筋肉内投与:

薬物は投与された部  
位から血液に入る。



## 吸入投与:

主に肺への局所投与を  
目的として使用される。

## 経口投与:

胃腸管粘膜から血液に入る。  
薬物が全身循環に入るため  
には肝臓を通過しなければならない。  
肝臓では一部の薬物が代謝  
され、不活化される(初回通  
過効果)。

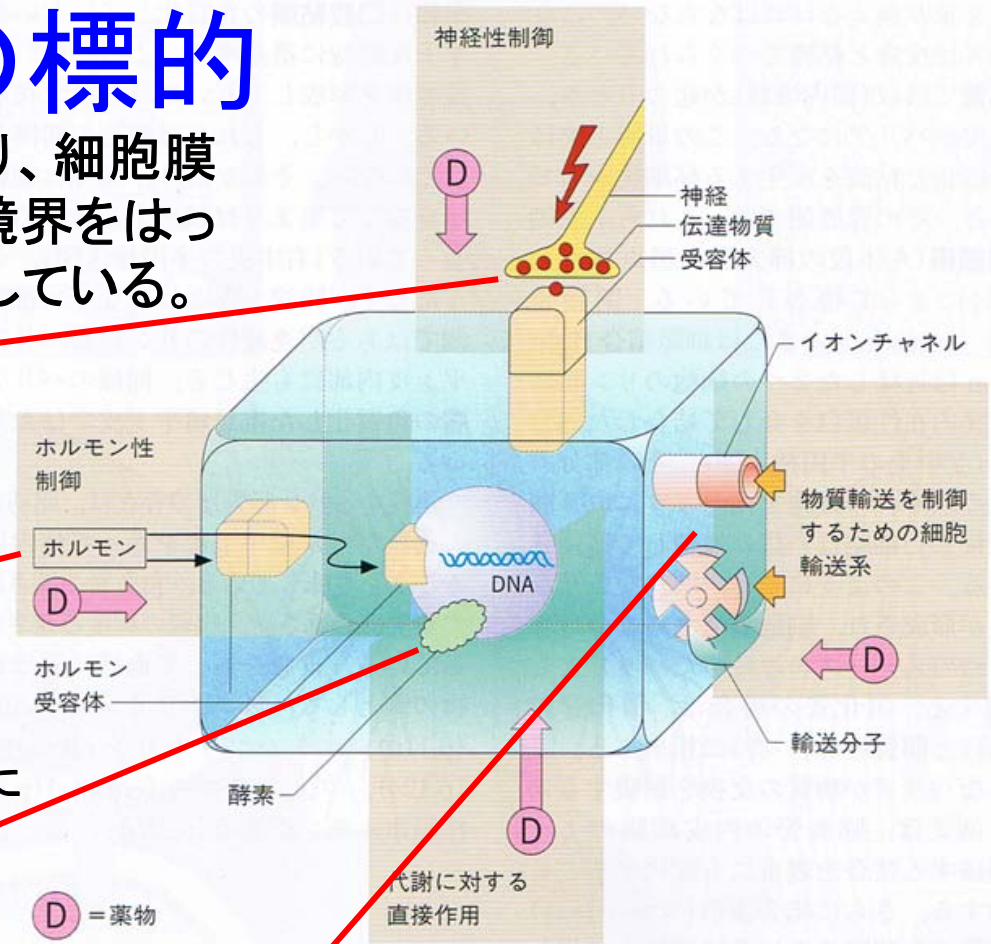
## 直腸投与:

直腸から流出する血液の  
50%は門脈循環を経由しな  
いため、経口投与に比べ初  
回通過効果を受けにくい。

# 細胞の作用部位

# 薬物作用の標的

- ・生体の最小基本単位は細胞であり、細胞膜は効果的に細胞とそれを取り巻く境界をはっきり分けて内部の自立性を可能にしている。



**伝達物質、受容体:**  
細胞間の情報伝達を担う。

例)モノアミン類、アセチルコリンおよびその受容体

薬物: 受容体刺激薬、拮抗薬

**ホルモン:**  
内分泌器官から血液に放出され、細胞外液に入って別の種類の化学信号を送る。

例)プロスタグランジン、サイトカイン

薬物: シクロオキシゲナーゼ阻害薬、抗サイトカイン抗体

**酵素:**  
細胞内代謝過程を調節する。

例)ホスホジエステラーゼ

薬物: ホスホジエステラーゼ阻害薬、有機酸エステル

**輸送タンパク:**  
細胞膜に埋め込まれており、細胞環境に伴って代謝応答を制御する。

例) エネルギー代謝ポンプ:  $\text{Na}^+/\text{K}^+\text{-ATPase}$

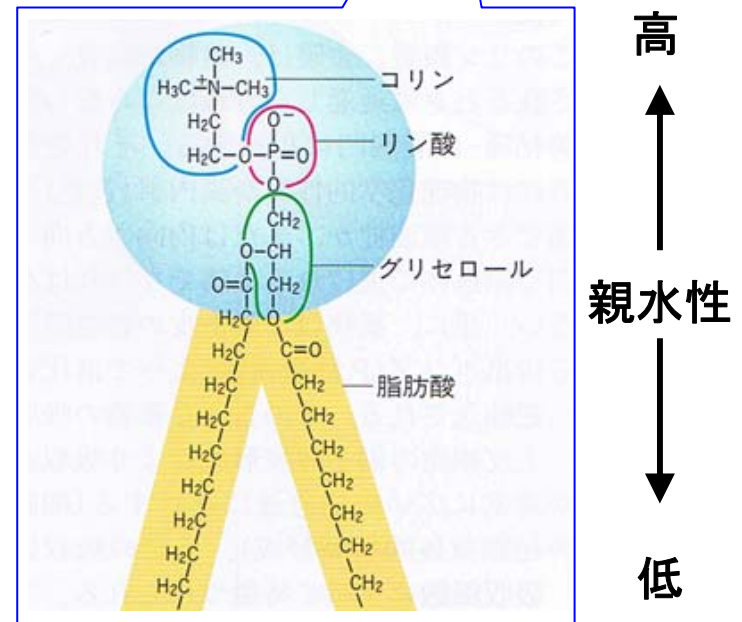
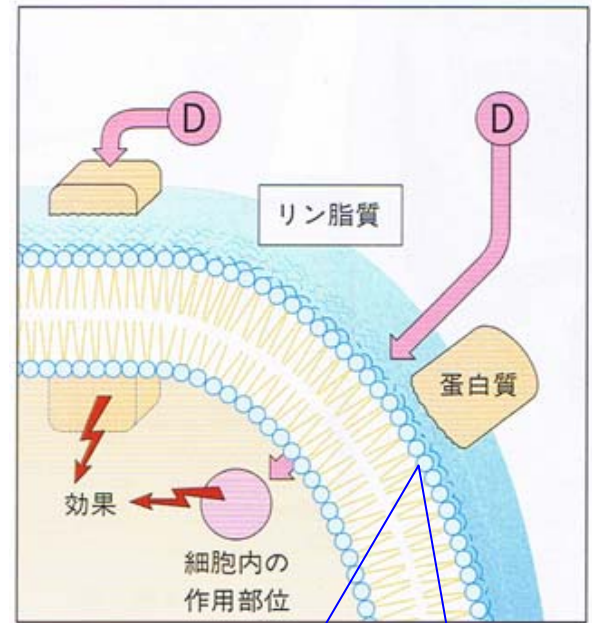
輸送体:  $\text{Na}^+/\text{グルコース共輸送}$

イオンチャネル:  $\text{Na}^+$ チャネル、 $\text{K}^+$ チャネル

薬物: 強心配糖体、ループ利尿薬、カルシウム拮抗薬

# 細胞膜

- 細胞膜構成要素の外側から作用する薬物(受容体作用薬など)とは対照的に、細胞の中から作用する薬物は細胞膜を通過する必要がある。
- 細胞膜はリン脂質二重層からなり、その中には受容体や輸送分子などのタンパク質が組み込まれている。
- リン脂質分子は2つの長鎖脂肪酸がグリセロールの3つある水酸基のうち、2つとエステル結合している。
- 3番目の水酸基はリン酸が結合し、さらにコリン、セリン、イノシトールなどの残基が結合している。
- 溶解性:
  - リン脂質は両親媒性
  - 脂肪酸は脂溶性
  - 頭部(コリンなど)は親水性
- リン脂質膜の脂溶性内部は、極性(親水性)をもつ分子を通さないバリアを構築している。一方、非極性分子(脂溶性)は膜を通過することができる。





# 体内分布

# 血液—組織関門

・血液に運ばれた薬物が作用部位に到達するためには、薬物は血流から出なければならない。

・内皮細胞は**細隙結合**または**閉鎖帯**によって互いに固定されており、血液から間質液への薬物の通過を可能にする亀裂、間隙、孔などは存在しない。

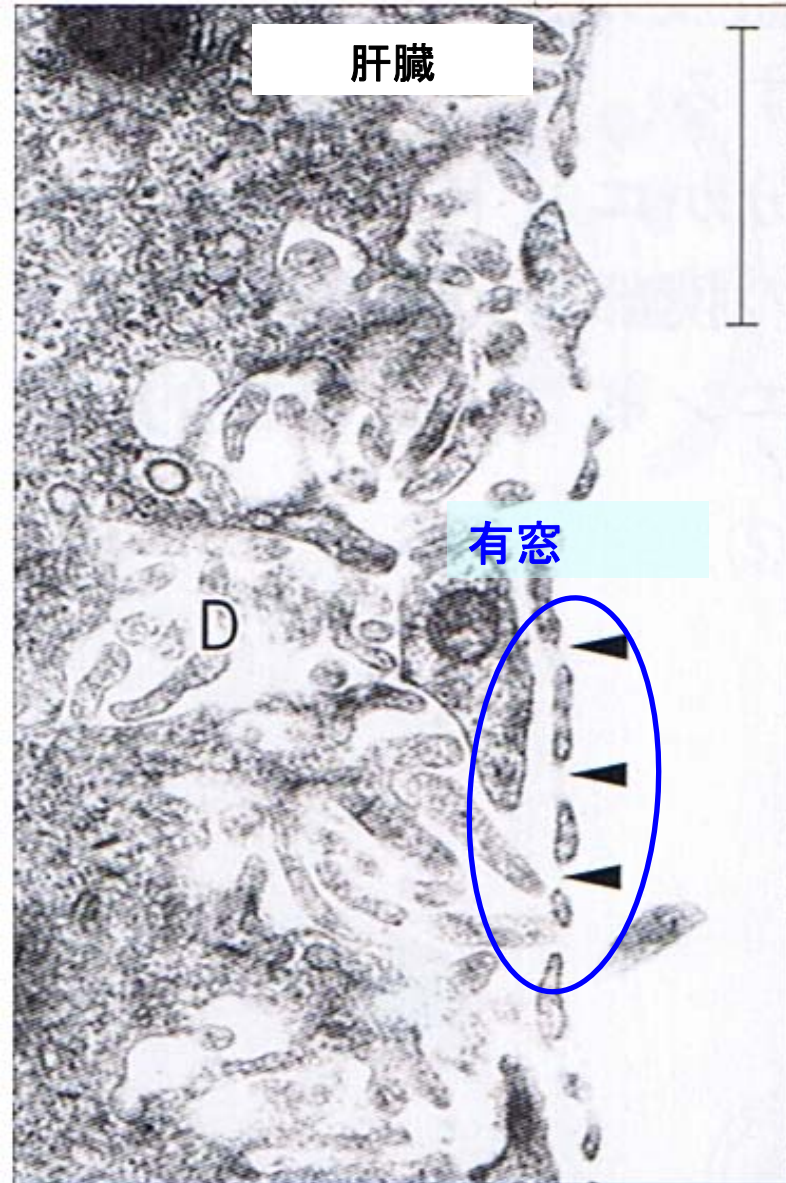
・血液—組織関門は臓器によって発現が異なる。

血管**中枢神経系**細胞**血液—脳**関門を通過する組織には、**薬物は物理化学的性質(脂溶性)**や**輸送機構(大型中性アミノ酸輸送担体)**によって運び込まれる必要がある。例) L-ドパ

**心筋細胞**: 内皮細胞は多くの陥入や小胞が観察され、**エンドサイトーシス**や**トランスサイトーシス**によって薬物を取り込まれる。

**脾臓**: 細胞は連続する接合部で強固につながっているが、隔膜のみによって閉じる**孔**をもっている。隔膜と基底膜はともに低分子量の薬物を透過させることができるが、タンパクやインスリンなどの高分子はあまり透過させない。

**肝臓**: 内皮細胞は**大きな有窓**を呈しており、薬物は自由に血液と間質を移動できる。

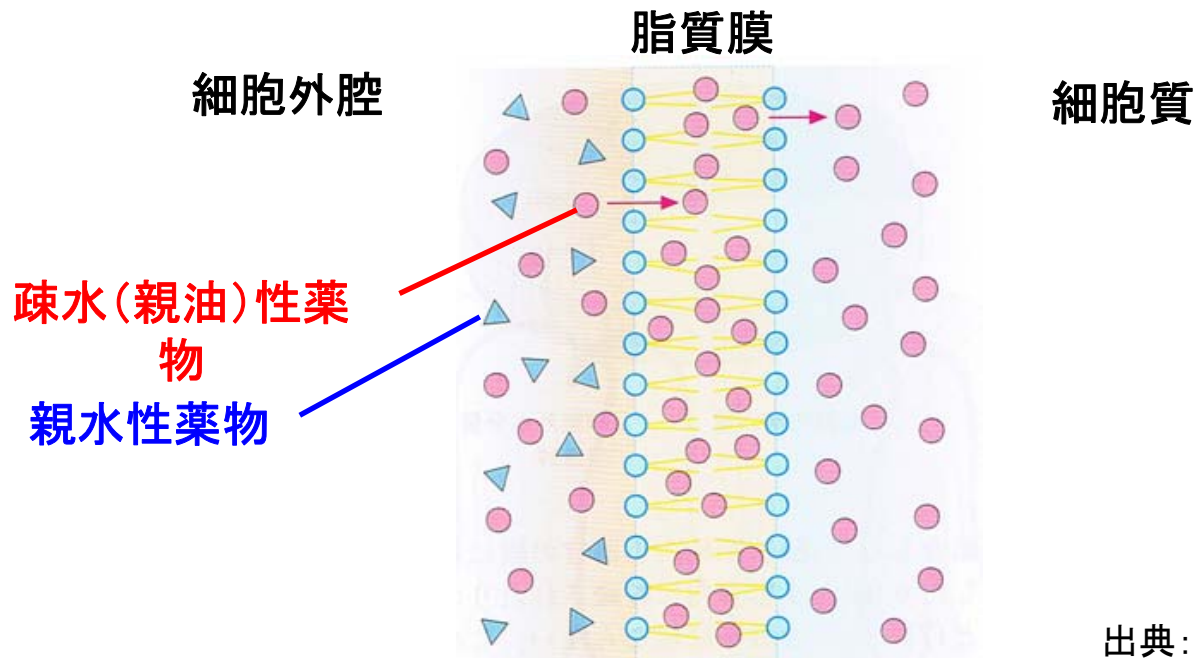


# 膜透過

- ・脂質二重膜を透過する能力は、**薬物の吸収、細胞や細胞内小器官への移行、血液-脳関門の通過**に欠くことができない。
- ・リン脂質は親水性の表面と疎水性の内部の二重層を形成している。
- ・物質(薬物)はこの膜を**3種類の異なる方法**で横切る。
  1. **拡散**
  2. **輸送**
  3. **トランスサイトーシス、エンドサイトーシス**

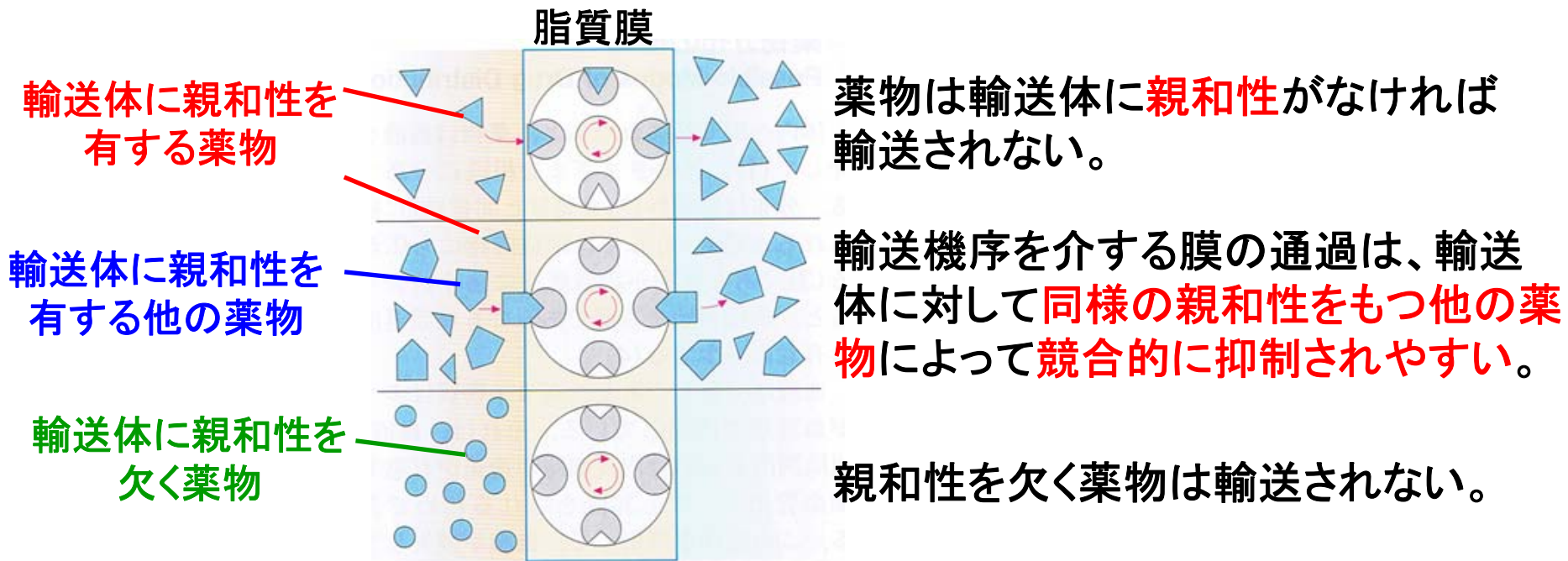
# 拡散

- ・疎水(親油)性の物質は細胞外腔から膜に入り、膜の中に蓄積し、細胞質側へ出る。
- ・透過の方向と速度は液体相内と膜内の相対的な濃度に依存する。
- ・濃度勾配(濃度の違い)が急なほど、より多くの薬物が単位時間当たりに拡散する(Fickの法則)。
- ・脂質膜は親水性物質にとってはほとんど越せない障害物である。



# 輸送

- ・薬物はその疎水性など物理化学的性質に関係なく、輸送システム（**輸送体**）の助けを借りて膜のバリアを透過する。



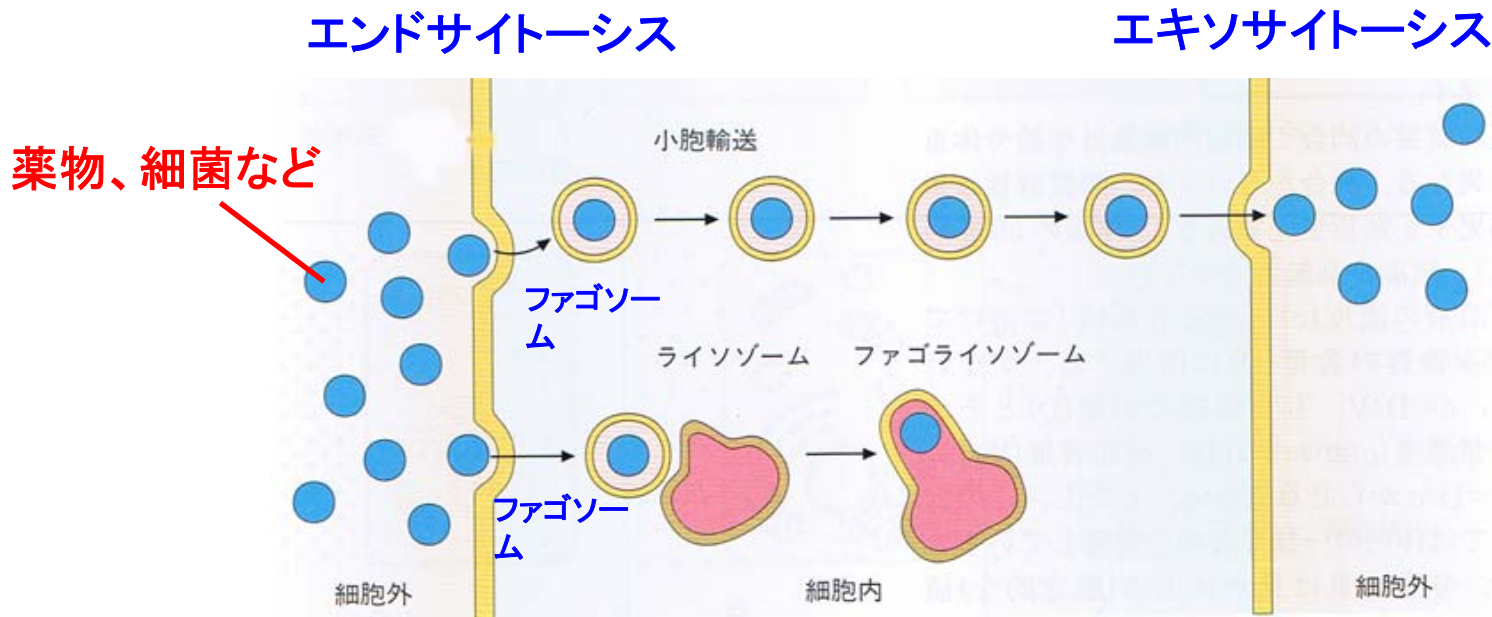
**L-アミノ酸輸送体**: 血液-精巣関門、血液-脳関門においてL-ドパの輸送を担っている。

**P糖タンパク**: 血液-脳関門、腸管上皮、腫瘍細胞に存在する。ATPの加水分解によって産生されるエネルギーを用いて、濃度勾配に逆らって薬物を輸送する。

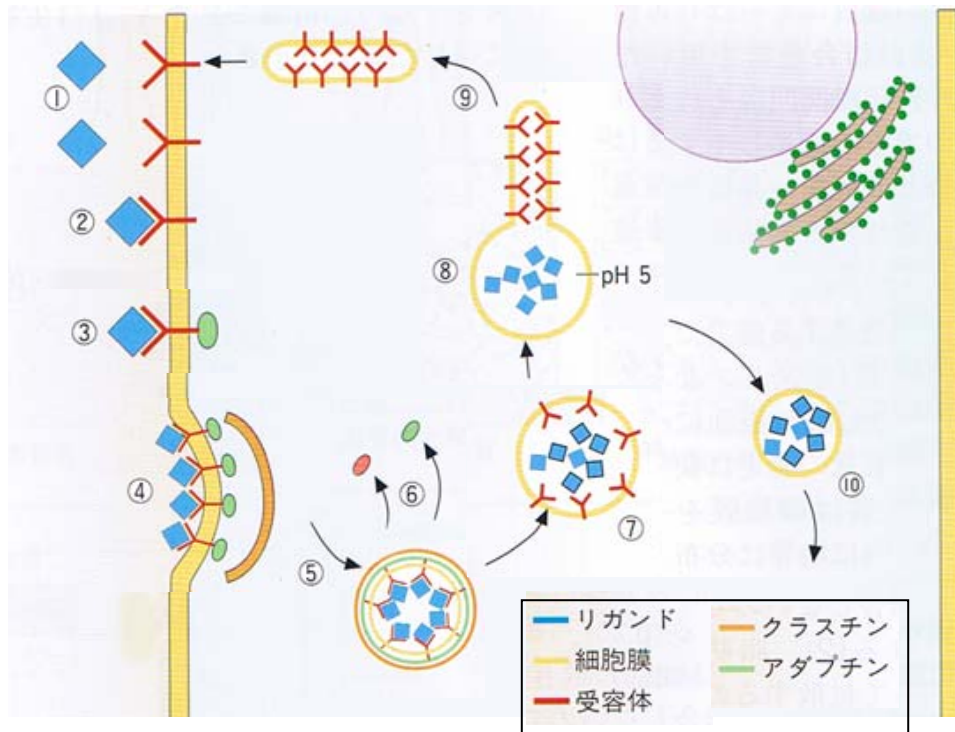


# トランスサイトーシス(小胞輸送)

- ・細胞膜に結合した物質が**エンドサイトーシス**によって細胞内に取り込まれ、さらに、**エキソサイトーシス**の過程を経て細胞が形成する層の反対側に輸送されること。
- ・細胞外液にある物質(細菌など)が飲み込まれて小胞(ファゴソーム)を形成する。ファゴソームは水解小体(ライソゾーム)と融合してファゴライソゾームを形成し、取り込んだ物を分解する。



# 受容体を介するエンドサイトーシス



- ①②薬物(リガンド)は細胞表面の受容体に結合する。
- ③受容体の細胞質領域は特別なタンパク(アダプチン)と接触している。
- ④クラスチン依存性プロセスによって他の複合体と集合する。
- ⑤影響を受けた膜の部位は陥入し、小胞を形成して切り取られる。

- ⑥クラスチンとアダプチンの覆いは分離する。
- ⑦初期エンドソームを形成する。
- ⑧エンドソーム内では、プロトン濃度が上昇して薬物-受容体複合体が解離する。続いて、受容体を身につけている膜部分がエンドソームから離れる。
- ⑨膜部分は細胞膜へ再び移行する。
- ⑩エンドソームは標的小器官へ運ばれる。

# 薬物の消失

# 薬物の生体内変化

- ・多くの薬物が生体内(肝臓など)で化学的修飾を受ける(生体内変化)。
- ・このプロセスは**生物学的活性の喪失と親水性(水溶解性)の増加**を伴い、腎臓から排泄される。

**第 I 相反応**: 薬物の加水分解、酸化、還元、アルキル化、脱アルキル化反応

**第 II 相反応**: 薬物自身もしくは第 I 相反応代謝産物のグルクロン酸や硫酸などの**抱合反応**

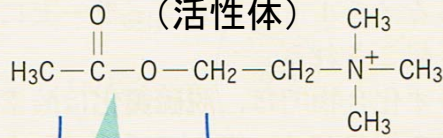
# 加水分解反応

## 1. エステラーゼ: エステル結合の加水分解酵素

エステラーゼ → エステル

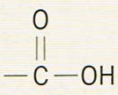
アセチルコリン (神経伝達物質)

(活性体)

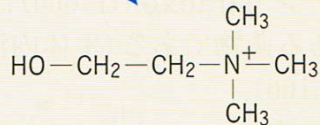


アセチルコリンエステラーゼ

アセチルコリンは放出部位でアセチルコリンエステラーゼによって急速に分解される。



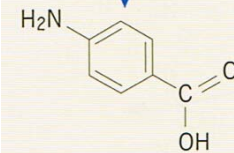
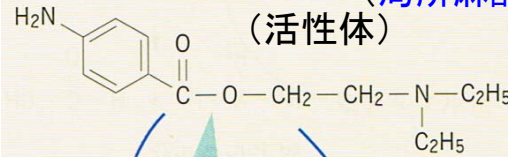
酢酸



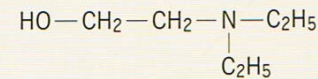
コリン (不活性体)

プロカイン (局所麻酔薬)

(活性体)



パラアミノ安息香酸



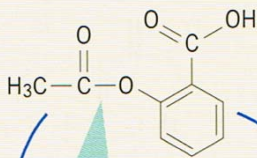
ジエチルアミノエタノール (不活性体)

プロカインは投与部位から吸収されるときに、加水分解によって不活化されるので、使用部位で作用を発揮し、他の部位での作用は全くない。

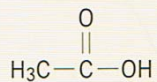
## プロドラッグ: 投与されて体内で加水分解されて活性分子が生成される薬物

### 消化管粘膜の保護を目的とした薬物

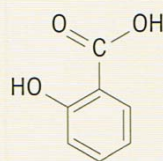
アセチルサリチル酸 (鎮痛薬)



(不活性体)



酢酸



サリチル酸 (活性体)

### 体内への取り込み促進、代謝抑制を目的とした薬物

不活性体	活性体
アセチルサリチル酸	サリチル酸
コハク酸エリスロマイシン	エリスロマイシン
不活性体	活性体
エナラプリル	エナラプリラット
デカン酸テストステロン	テストステロン

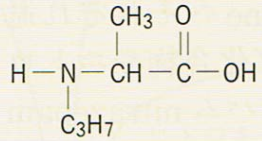
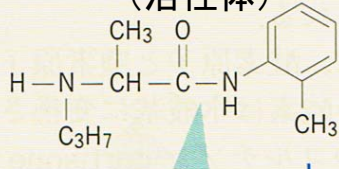


# 加水分解反応

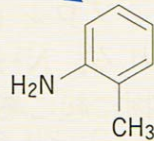
## 2. ペプチダーゼ: アミド、アニリド結合の加水分解酵素

ペプチダーゼ → アミド アニリド

プリロカイン (局所麻酔薬)  
(活性体)

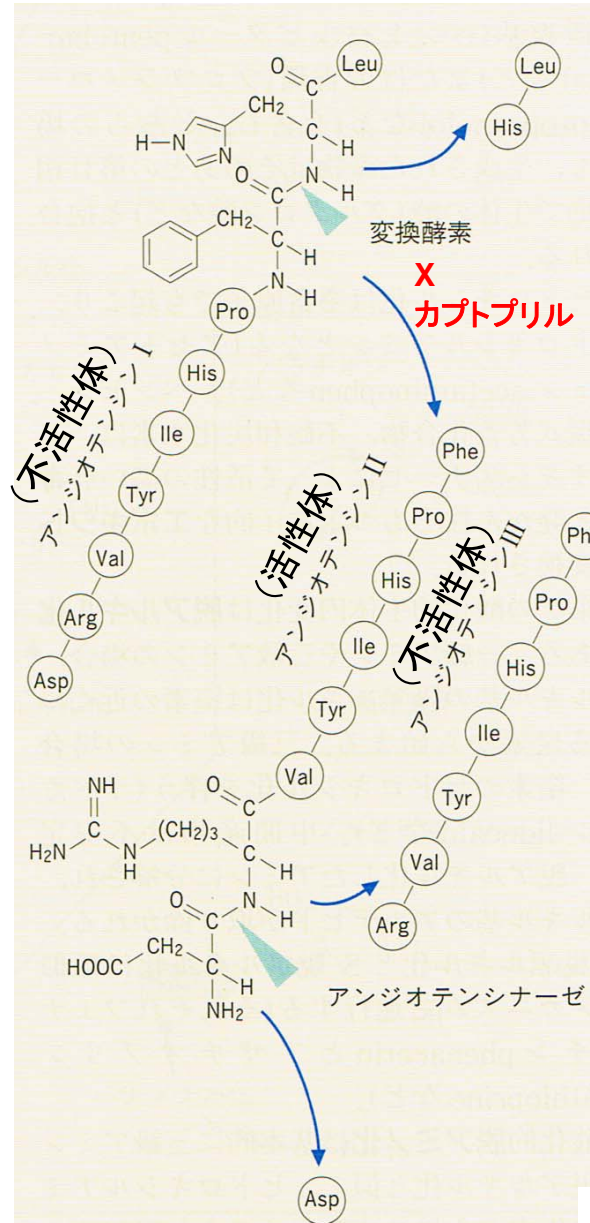


N-プロピルアラニン



トリイジン

(不活性体)



アンジオテンシン II はアンジオテンシン I からアンジオテンシン変換酵素(ACE)によって生成される。

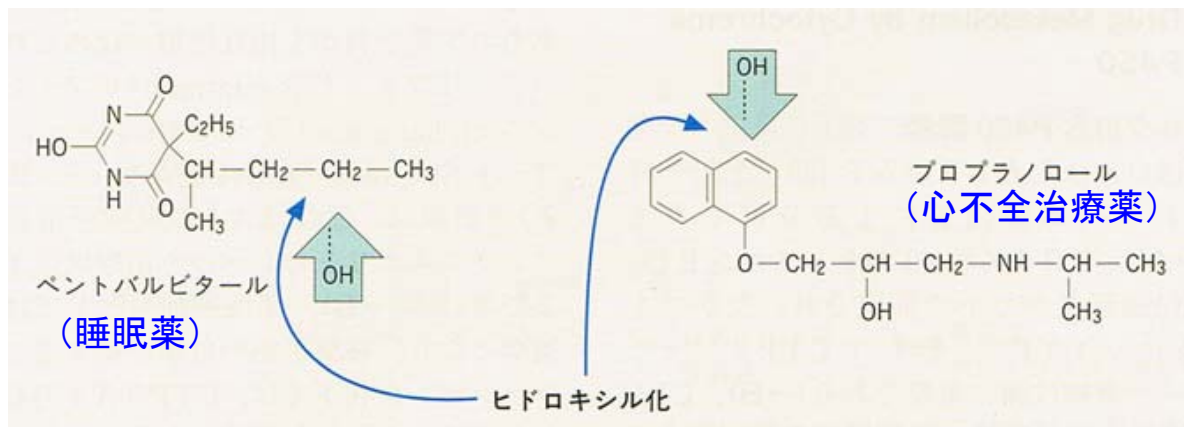
アンジオテンシン II はアンジオテンシナーゼAによって分解される。

アンジオテンシン III は血管収縮作用をもたない。

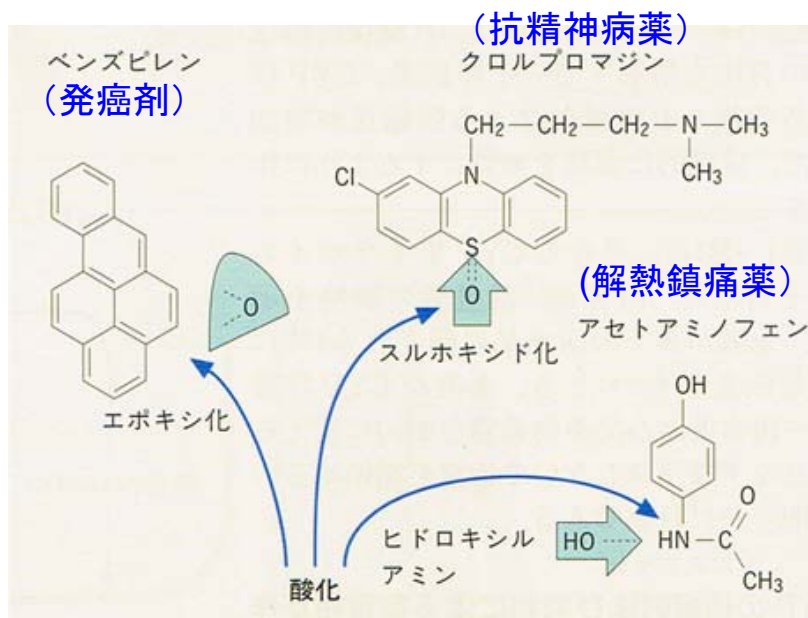
カプトプリルなどのペプチド誘導体はアンジオテンシン変換酵素を阻害して血圧を低下させる(ACE阻害薬)。

# 酸化反応

## 1. ヒドロキシル化、エポキシ化、スルホキシド化：薬物分子に酸素を取り込む。



**ヒドロキシル化**：アルキル置換基（ペントバルビタールなど）または芳香環（プロプラノロールなど）でおこる。生成された産物は、第Ⅱ相反応でグルクロン酸などの抱合を受ける。

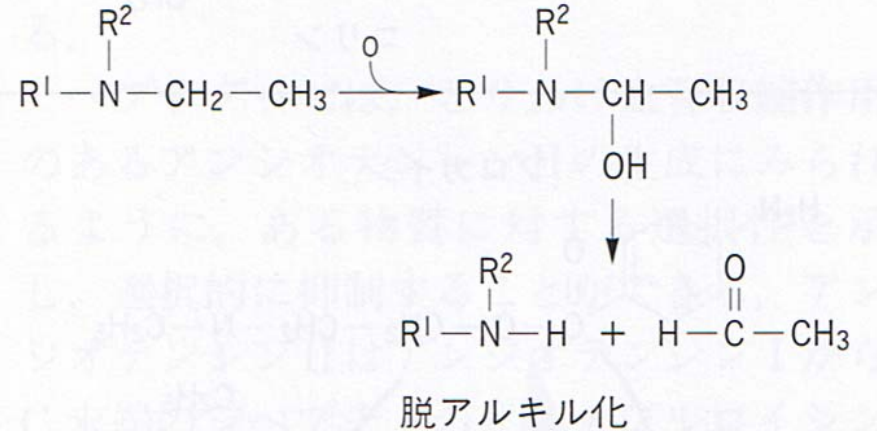
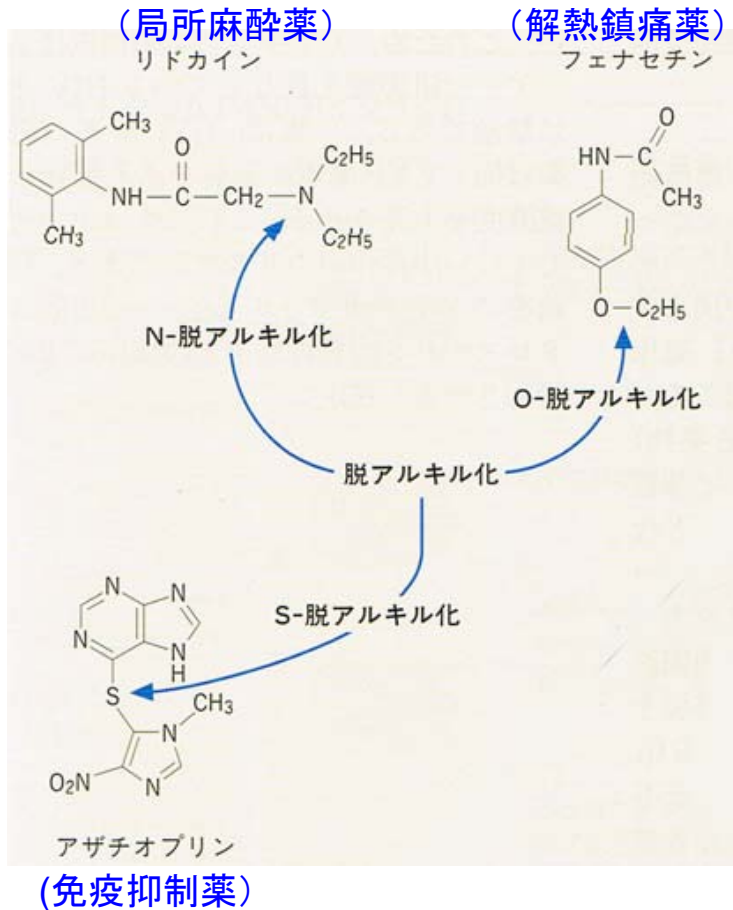


ヒドロキシル化は窒素原子でも起こり、ヒドロキシルアミンとなる。（アセトアミノフェン）

**エポキシ化**：ベンゼン、多環式芳香化合物、不飽和炭化水素は、モノオキシゲナーゼによって活性の高い**肝毒性**と**発がん性**をもつ**エポキシド**に変換される。

# 酸化反応

## 2. 脱アルキル化、脱アミノ化: 主たる酸化が失われる分子部分に起こる。



**脱アルキル化**: 一級アミンや二級アミンの場合、アルキル基の脱アミノ化は窒素の近くにある炭素から始まる。三級アミンの場合は、窒素のヒドロキシル化を伴う(**リドカイン**)。中間産物は不安定で、脱アルキル化したアミンに分解され、アルキル基のアルデヒドが除かれる。

O-脱アルキル化とS-脱アルキル化は類似のメカニズムでおこる(**フェナセチン**と**アザチオプリン**)。

**脱アミノ化**: ヒドロキシルアミンの生成から始まり、そのあとアンモニアとアルデヒドに分解される。

**還元反応**: 酸素原子と窒素原子でおこる。

ケト基の酸素基は水酸基に変換される。

例) **コルチゾン**⇒コルチゾール、**プレドニゾン**⇒プレドニゾン

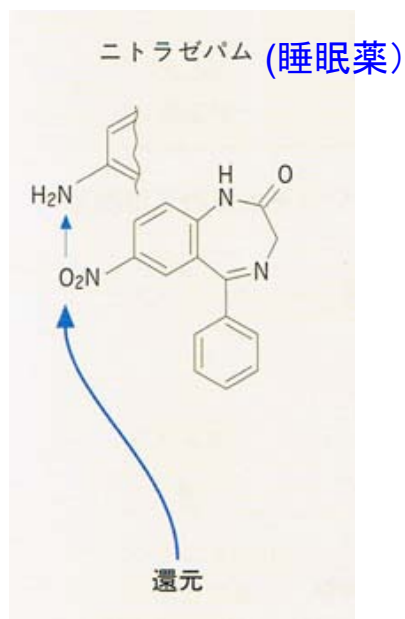
N-還元はアゾ化合物やニトロ化合物でおこる。

例) **ニトラゼパム**

**メチル化**: メチル基を水酸基 (**ノルアドレナリン**のO-メチル化) やアミノ基 (**ノルアドレナリン**、**ヒスタミン**、**セロトニン**のN-メチル化) に付ける。メチルトランスフェラーゼによっておこる。

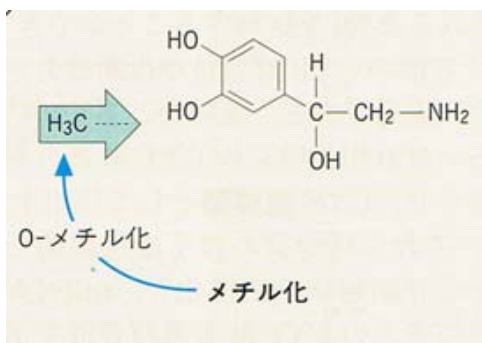
**脱硫黄化**: チオ化合物では酸素による硫黄の置換によっておこる。

例) **パラチオン**



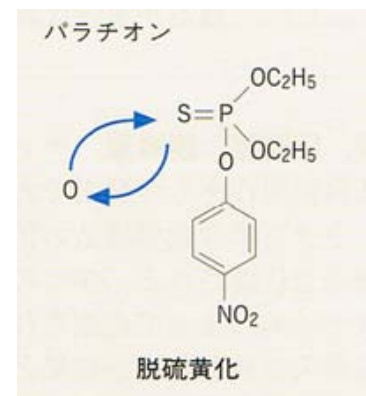
(神経伝達物質)

ノルアドレナリン



(農薬)

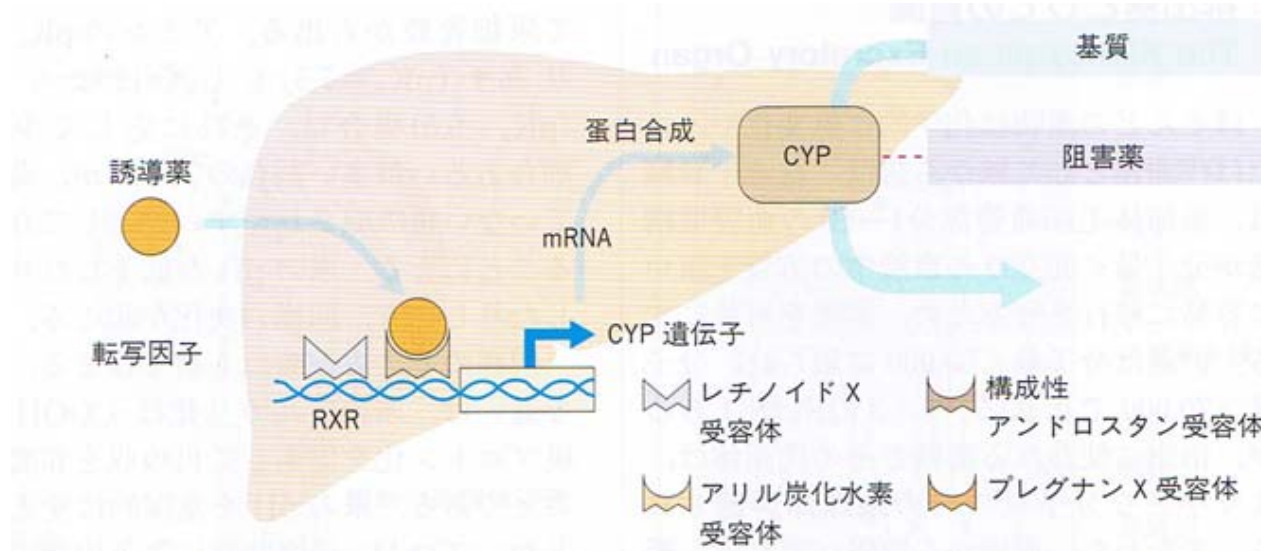
パラチオン





# チトクロムP450による薬物代謝

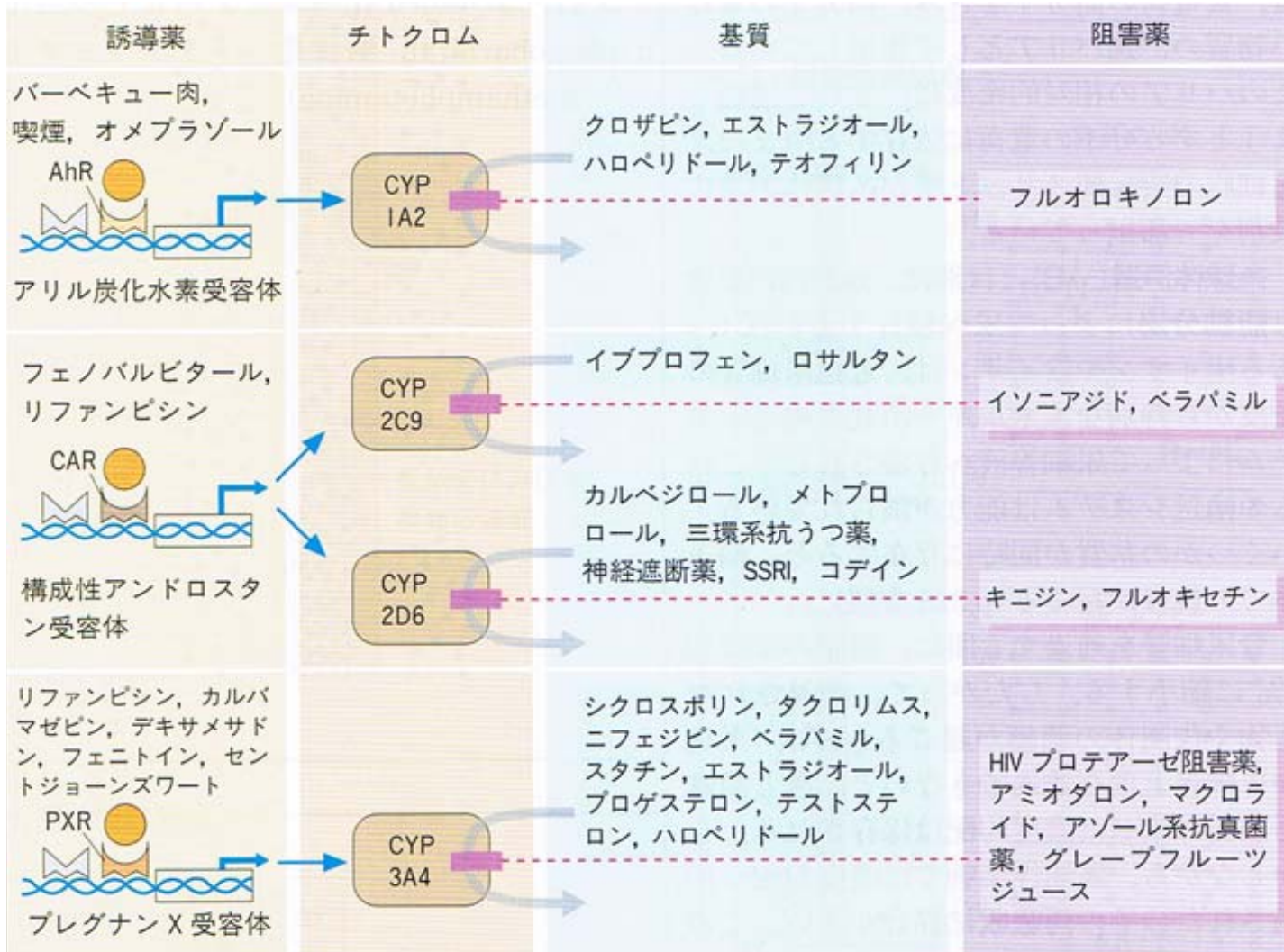
- ・第 I 相反応の大部分はチトクロムP450(CYP)と呼ばれるヘムタンパク質による分解である。
- ・約40種類の遺伝子がヒトで同定され、なかでもCYP1-3ファミリーが薬物代謝に重要である。
- ・CYPの大半は肝臓と腸管壁にあり、これらの臓器が薬物代謝に重要な役割を担っている。





# チトクロムP450アイソザイム

- 患者が多くの医薬品を服用しているとき、薬物がCYP誘導薬や阻害薬として薬物動態を変化させる可能性について調べる必要がある。



## 薬物相互作用とチトクロムP450

- 腎臓や肝臓移植の拒絶反応を抑えるためのシクロスポリンを投与中にCYP3A4アイソザイムの誘導が起こり、患者の生命を脅かす相互作用が認められている。

(結核・ハンセン氏病治療薬)  
リファンピシン,  
セントジョーンズワート  
(抗うつ作用・ハーブ)

(免疫抑制薬)

シクロスポリン

イトラコナゾール  
(抗真菌薬)

移植拒絶

シクロスポリン  
の除去促進

CYP3A4 の誘導

CYP3A4 の抑制

シクロスポリン  
の腎毒性

シクロスポリン  
の除去遅延