

薬物動態学

薬剤師国家試験対策参考書

講義テキスト

担当講師

波部 賢志

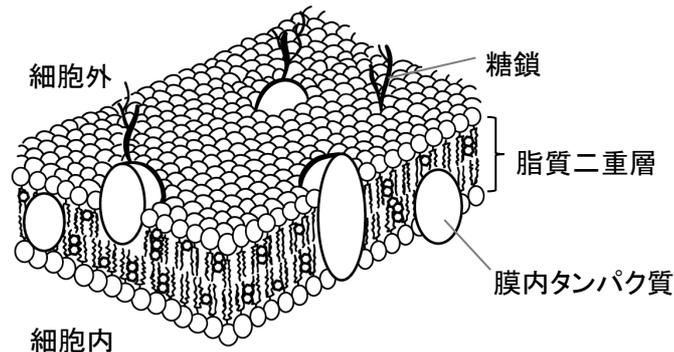


I. 生体膜透過



1 生体膜透過の分類

細胞膜の基本構造は、主にリン脂質からなる脂質二重層により構成されている。脂質二重層には多様なタンパク質が埋め込まれており、タンパク質、脂質ともに流動性を有しているため、このモデルを流動モザイクモデルという。



生体膜透過とは、脂質二重層を透過する過程のことであり、薬物動態（吸収、分布、排泄）を考える上で重要な因子となる。低分子化合物の生体膜透過の機構には、薬物の濃度勾配を駆動力とする単純拡散と、輸送担体を利用する担体介在輸送（能動輸送、促進拡散）に大別される。また、タンパク質などの高分子化合物は、膜動輸送により生体膜を透過する。

分類	単純拡散(受動拡散)	担体輸送		膜動輸送(サイトーシス)
		能動輸送	促進拡散	
担体	利用しない	利用する	利用する	利用しない
飽和現象		ある	ある	
濃度勾配	逆らうことができない	逆らうことができる	逆らうことができない	逆らうことができる
ATPの利用	利用しない	利用する	利用しない	利用する
薬物	脂溶性の薬物	生体内必須物質 (糖、アミノ酸、ビタミンなど)		高分子物質
生体膜機構				

2 単純拡散の特徴

1) 単純拡散

単純拡散（受動拡散）は、物質の基本的な膜透過形式であり、下記に示す特徴を有する。

- ・ほとんどの薬物（脂溶性）は単純拡散によって膜を透過する
- ・濃度勾配に従う（ATPの加水分解エネルギーを必要としない）
- ・単純拡散は、Fickの法則に従う
- ・薬物の膜透過性は、pH分配仮説が適用できる
- ・飽和や他の物質との競合現象が認められず、常に一定の膜透過性を示す

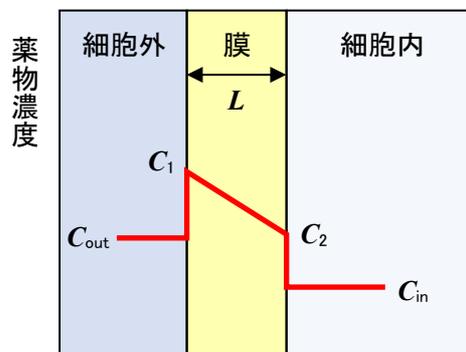
単純拡散で透過しやすい薬物は、一般に脂溶性が高く、分子サイズが小さい物質である。
単純拡散の膜透過速度は、Fickの拡散速度式に従う。

$$\frac{dA}{dt} = \frac{D_m \cdot K \cdot S (C_{out} - C_{in})}{L}$$

A ：透過した薬物量、 D_m ：薬物の膜内拡散係数、 K ：薬物の分配係数

S ：膜の表面積、 C_{out} ：高濃度側の薬物濃度、 C_{in} ：低濃度側の薬物濃度、 L ：膜の厚さ

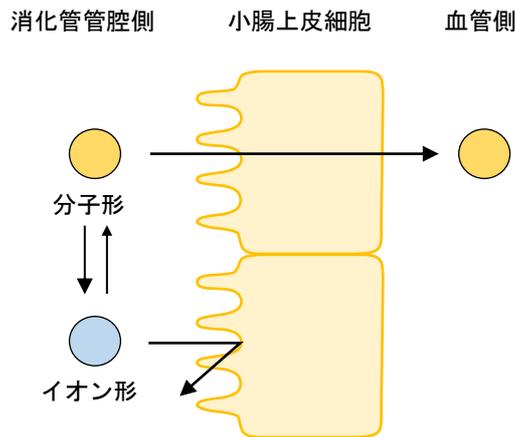
<薬物が単純拡散により生体膜透過する際の定常状態における模式図>



2) pH 分配仮説

pH 分配仮説は、単純拡散による膜透過に関する仮説であり、薬物の生体膜透過について、分子形はイオン形に比べて脂溶性が高いため脂質二重層を通過できるが、イオン形は通過できないというものである。pH 分配仮説は、消化管からの吸収のみならず、生体膜透過過程が単純拡散の場合に適用される。

<pH 分配仮説に従った消化管吸収>



pH と薬物の膜透過速度の関係は、Henderson-Hasselbalch 式により以下のように考えられる。

弱酸性薬物の場合	弱塩基性薬物の場合
$\text{pH} = \text{pK}_a + \log \frac{[\text{イオン形}]}{[\text{分子形}]}$ <p>pH が低いと分子形の割合が多くなるため、透過性が高くなる。 また、pKa の大きい薬物ほど透過性が高くなる。</p>	$\text{pH} = \text{pK}_a + \log \frac{[\text{分子形}]}{[\text{イオン形}]}$ <p>pH が高いと分子形の割合が多くなるため、透過性が高くなる。 また、pKa の小さい薬物ほど透過性が高くなる。</p>

3 担体介在輸送(能動輸送、促進拡散)の特徴

1) 担体介在輸送(能動輸送、促進拡散)

担体介在輸送は、透過物質に対して選択性をもつトランスポーターが関与している。担体介在性輸送には、エネルギーを利用する能動輸送とエネルギーを利用しない(濃度勾配に従う)促進拡散があり、以下の示す特徴を有する。

- ・ 基質となる物質の濃度が上昇すると飽和現象を示す。
- ・ 透過物質と類似構造を有するものにより輸送が阻害されることがある。
- ・ 遺伝子多型により個人差が生じる。
- ・ 薬物の膜透過性は、Michaelis-Menten 式が適用できる

担体介在輸送に関わるトランスポーターは、発現する場所、駆動力、輸送の方向(細胞外→細胞内、細胞内→細胞外)など多様であり、それぞれの特徴を把握することにより、担体介在輸送による薬物の輸送をより深く理解することができる。

2) 担体介在輸送による膜透過速度

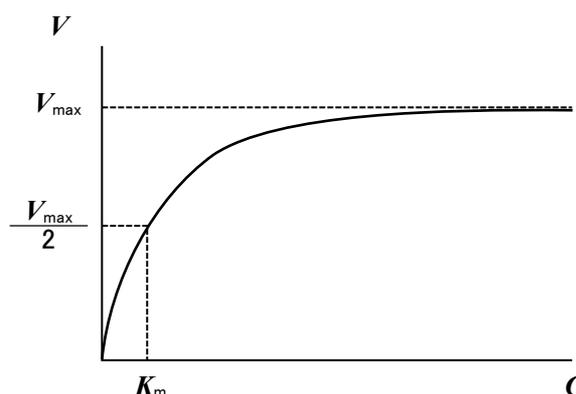
担体介在輸送による膜透過速度 V は、ミカエリス-メンテン式により表される。

$$V = \frac{V_{\max} \cdot C}{K_m + C}$$

V_{\max} : 最大輸送速度

K_m : ミカエリス定数

C : 膜透過が生じる際の濃度



$K_m \gg C$ の場合、膜透過速度は下記の式に近似できることから、膜透過速度は濃度に比例する(1次速度に従う)。

$$V \doteq \frac{V_{\max} \cdot C}{K_m}$$

また、 $K_m \ll C$ の場合、膜透過速度は下記の式に近似できることから、膜透過速度は濃度に無関係に一定となる(0次速度に従う)。

$$V \doteq \frac{V_{\max} \cdot C}{C} = V_{\max}$$

上記のことから、濃度が低い場合、膜透過速度は濃度に比例するが、濃度の増加に伴って、膜透過速度が一定となるため、担体介在輸送では飽和現象が認められる。

3) 生体膜透過に関わるトランスポーター

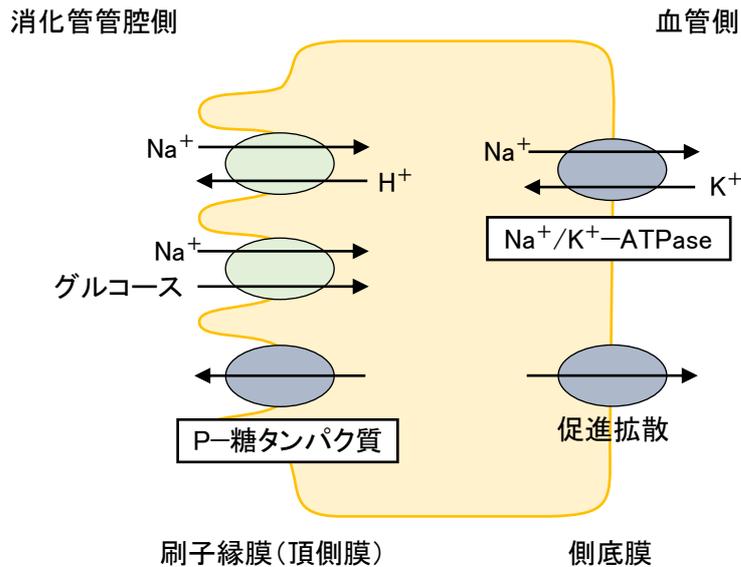
能動輸送は、一次性能動輸送と二次性能動輸送に分類される。

(1) 一次性能動輸送

ATP の加水分解エネルギーを直接利用して、物質を輸送する。

(2) 二次性能動輸送

一次性能動輸送により生じた膜電位やイオン勾配を駆動力として物質を輸送する。



分類	トランスポーター	特徴
一次性能動輸送	Na ⁺ /K ⁺ -ATPase	小腸上皮細胞では、側底膜側に存在するイオン輸送型ポンプであり、ATP を直接消費する。
	P-糖タンパク質	小腸上皮細胞では、刷子膜側に存在する薬物排出ポンプであり、ATP を直接消費する。
二次性能動輸送	Na ⁺ /H ⁺ 逆輸送系	Na ⁺ の濃度差により、管腔側から細胞内へ取り込む際に、細胞内のH ⁺ と交換するトランスポーターある。
	Na ⁺ /グルコース共輸送系	グルコースとNa ⁺ を共に輸送するトランスポーターである。
	H ⁺ /ペプチド共輸送系 (ペプチドトランスポーター)	ジペプチド、トリペプチドをH ⁺ と共に輸送するトランスポーターである。 ペプチド結合をもつ、β-ラクタム系抗生物質のセファレキシンやACE阻害薬のカプトプリルなどが輸送される、

4) P-糖タンパク質

P-糖タンパク質は、薬物を細胞外に排出する一次性能動輸送担体である。P-糖タンパク質は、脳の毛細血管内皮細胞の血液側細胞膜、肝細胞の胆管側膜状、近位尿細管、胎盤などに発現しており、薬物の尿中排泄や胆汁中排泄に関与する。

P-糖タンパク質の基質認識性は、他のトランスポーターと比較しても低く、基質として認識される薬物の構造に共通性は認められない。P-糖タンパク質に輸送される薬物により競合阻害が起きた場合、吸収は増加する。

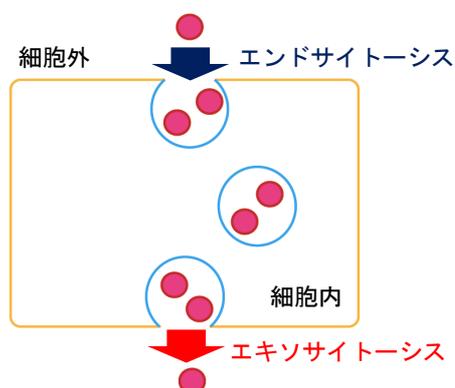
P-糖タンパク質により分泌される代表的な薬物として、ベラパミル、ニフェジピン、ビンブラスチン、ビンクリスチン、シクロスポリン、タクロリムス、フェキソフェナジン、ジゴキシン、キノジン、ダビガトランエテキシラートなどがある。

4 膜動輸送

1) 膜動輸送

膜動輸送（サイトーシス）は、細胞膜の形態的变化を伴う輸送形式であり、ATPの加水分解エネルギーを必要とする。タンパク質などの高分子は膜動輸送により生体膜を透過する。

膜動輸送において、細胞外から細胞内に物質を取り込む機構をエンドサイトーシス、細胞内から細胞外へ物質を排出していく機構をエキソサイトーシスという。



ファゴサイトーシス(食作用)：大きな粒子を取り込む
ピノサイトーシス(飲作用)：細胞外液を取り込む



II. 吸収



1 薬物の生体内動態（吸収、分布、代謝、排泄）

薬物の体内動態は吸収(Absorption)、分布(Distribution)、代謝(Metabolism)、排泄(Excretion)の4つに分類され、それらを訳して ADME という。吸収、分布、代謝、排泄について以下にまとめる。

吸収：薬物が投与部位から全身循環に移行する過程

分布：薬物が全身循環から各組織に移行する過程

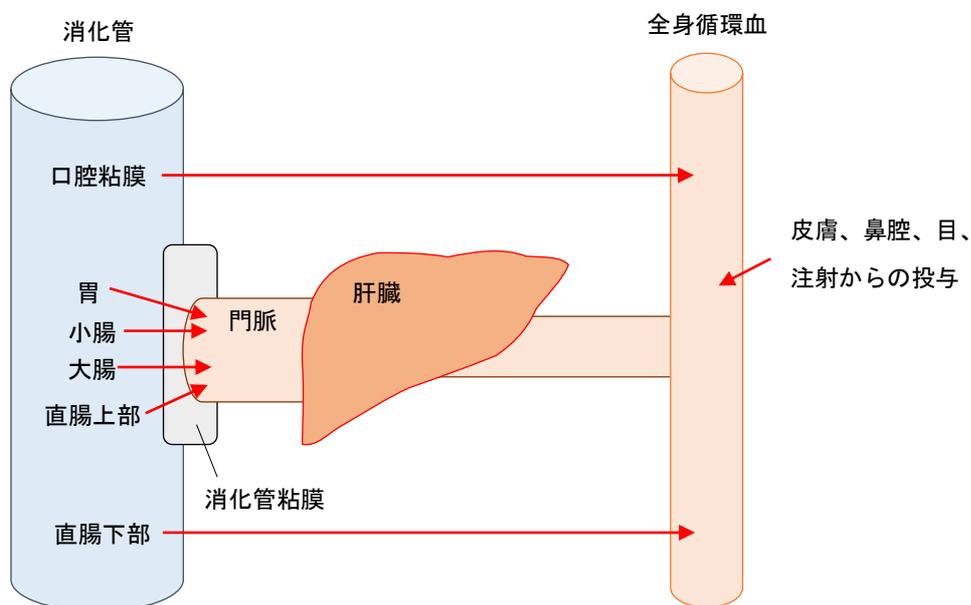
代謝：酵素が触媒する化学反応により薬物が構造変化を受ける過程

排泄：薬物が腎臓や肝臓から体外に排出される過程

2 初回通過効果

初回通過効果とは、投与部位から吸収された薬物が循環血中に移行する前に小腸や肝臓などで代謝を受けることである。また肝臓における初回通過効果を肝初回通過効果という。

特に経口投与時には初回通過効果の影響が大きく薬物によっては薬効が低下もしくは発現しないことがある。



胃、小腸、大腸、直腸上部から吸収された多くの薬物は、消化管粘膜や肝臓で代謝を受けた後、循環血液に移行する。このことから、胃、小腸、大腸、直腸上部から吸収された薬物は消化管粘膜や肝臓で初回通過効果を受ける。

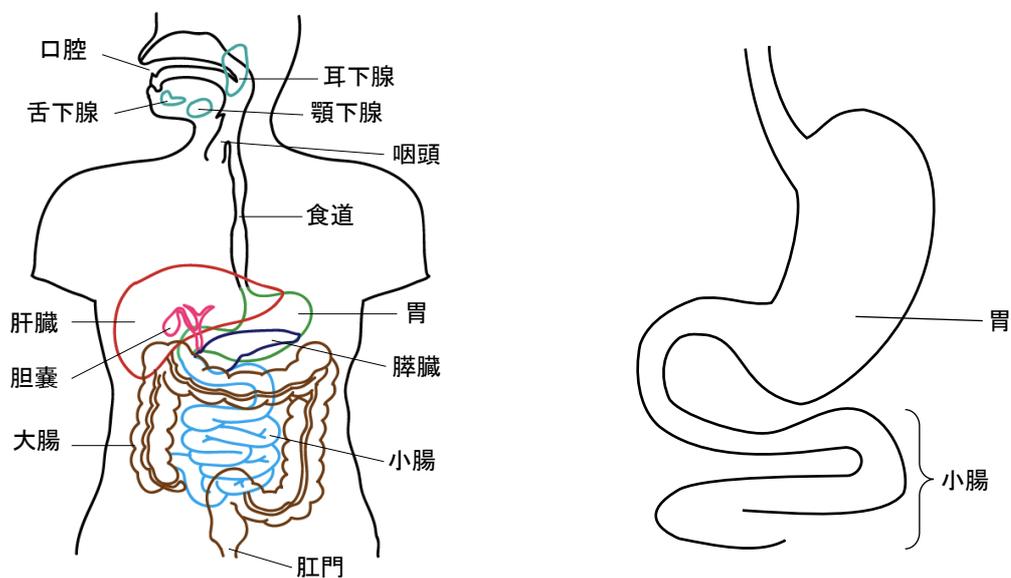
それに対して、口腔粘膜、直腸下部、皮膚、鼻腔から吸収された薬物は、消化管粘膜や肝臓を経由せず、直接循環血液に移行するため、初回通過効果をほとんど受けない。ただし、消化管からリンパ管系へ移行した薬物も肝初回通過効果を回避できる。

3 経口投与された薬物の吸収

薬物の吸収とは、投与部位から全身循環に薬物が移行する過程であり、薬物の作用が発現するためには重要な過程である。薬物が吸収される経路には様々な経路があり、消化管吸収に関連する経口投与は最も簡便で一般的なものであり、全医薬品の約 60%が経口投与されている。

1) 消化管各部位における薬物の吸収

消化管は咽頭後部から食道、胃、小腸、大腸、肛門と 1 本の管状の長い臓器である。このうち、薬物の吸収が認められるのは、胃、小腸および大腸である。小腸は、十二指腸、空腸、回腸の 3 つより構成され、大腸は盲腸、結腸、直腸の 3 つの部位の総称である。

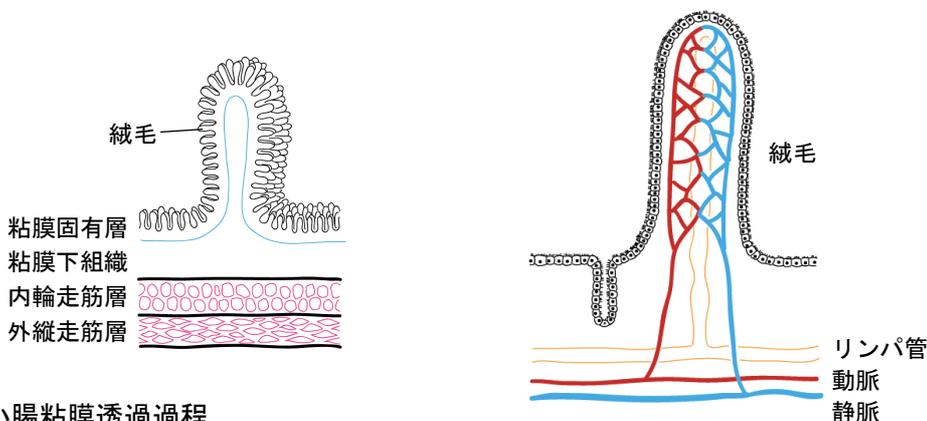


2) 胃における薬物の吸収

胃には小腸のように絨毛がないため、その表面積は小腸に比べてかなり小さい。このことから、小腸に比べ薬物の吸収が劣るが、pHが1~3と低いため、酸性薬物の場合、分子形分率が大きくなり、吸収率が良くなることがある。また、一般に胃粘膜は薬物吸収に関してほぼ完全な脂質膜の性質を示すため、分子形薬物は吸収されるが、イオン形の薬物は吸収されない。

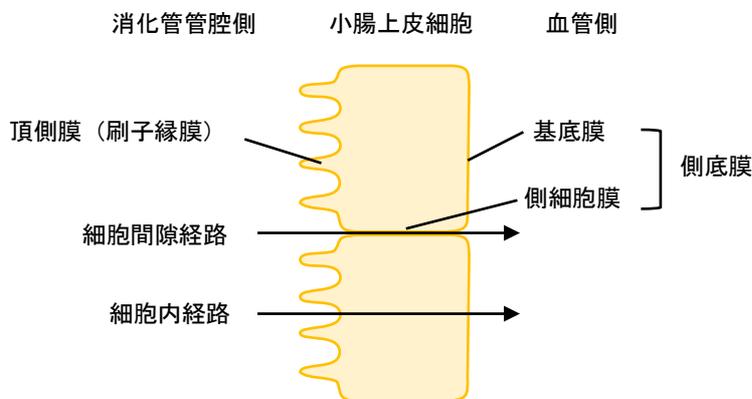
3) 小腸における薬物の吸収

小腸は消化管の中でも最も長い部分であり、十二指腸、空腸、回腸に分けられる。十二指腸のpHは胃酸分泌の影響を多少受けるため、約5~6であるが、空腸、回腸のpHは胃酸の影響をほとんど受けないため、6~7および8程度といわれている。小腸には、表面に絨毛とよばれる突起が存在し、さらに絨毛を覆う上皮細胞の表面には刷子縁といわれる無数の微絨毛が存在する。小腸は絨毛や微絨毛が存在するため、胃や大腸に比べ著しく広い表面積(約200 m²)を有する。



(1) 小腸粘膜透過過程

薬物が小腸から吸収されるためには、小腸粘膜を通過する必要がある。小腸粘膜の透過経路には、細胞内経路と細胞間隙経路の2経路がある。細胞内経路を通過する薬物は、消化管側の刷子縁膜(頂側膜)と血管側の側底膜を通過する必要がある。細胞間隙経路を通過する薬物は、密着結合と側細胞膜間を通過する必要がある。小腸においてほとんどの薬物は単純拡散により吸収されるが、グルコースやアミノ酸、ビタミン類などはトランスポーターによる能動輸送により吸収される。



上皮細胞において薬物が管腔側から血管側に移行する過程を吸収といい、薬物が血管側から管腔側に移行する過程を分泌という。

4 非経口投与された薬物の吸収

1) 薬物の口腔粘膜からの吸収

口腔粘膜の透過過程は、消化管吸収と同様に**単純拡散**に基づくため、**pH 分配仮説**が適用できる。脂溶性で低分子の薬物ほど透過性が高くなる。また、口腔粘膜に投与された薬物は、吸収後、直接循環血液に到達するため、**肝初回通過効果を回避**することができる。

現在、口腔粘膜を介して投与されている代表的な薬物として、**ニトログリセリン**、**ニコチン**、**フェンタニル**などがある。

2) 薬物の経鼻吸収

経鼻吸収とは、鼻粘膜を介して薬物を吸収させる方法であり、バリアー能が低いため、**物質透過性が高い**。鼻粘膜の透過過程は、消化管吸収と同様に**単純拡散**に基づくため、脂溶性で低分子の薬物ほど透過性が高くなる。また、鼻粘膜に投与された薬物は、吸収後、直接循環血液に到達するため、**肝初回通過効果を回避**することができる。

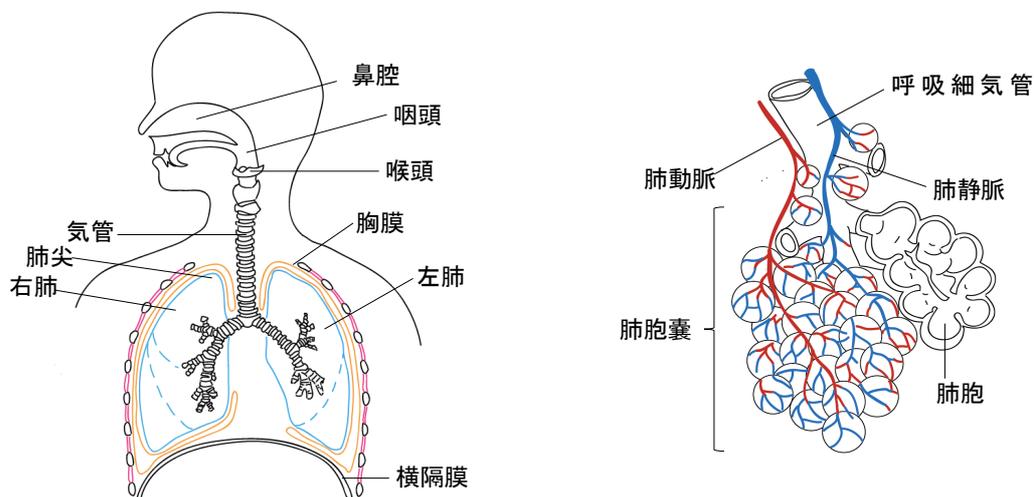
消化管からほとんど吸収されない高分子のペプチド医薬品でも比較的良好な吸収を示す。鼻粘膜を介して投与されている代表的な薬物として、**デスモプレシン**、**ブセレリン**、**スマトリプタン**などがある。

3) 薬物の経肺吸収

吸入された薬物は、咽頭→気管→気管支→細気管支→終末細気管支→肺胞の順に末端部に到達する。肺胞では本来、空気中の酸素と血液中の二酸化炭素の交換が行われるが、肺に投与された薬物も肺胞より吸収される。人の肺胞は約 3~4 億個存在するため、肺胞上皮表面積は約 200 m²にも及び、**小腸上皮表面積に匹敵する表面積をもつ**ため、薬物の吸収部位として適している。

一般に、肺からの薬物の吸収は**I型肺胞上皮細胞**を介した**単純拡散**に基づくため、**肝初回通過効果を回避**することができる。また、肺胞上皮細胞は他の上皮細胞に比べて薄いため、**水溶性薬物及び高分子薬物の透過性が高い**。

経肺吸収される薬物は、用いる剤型の粒子径によっても左右され、**0.5~1 μm のもの**が肺胞に到達し、効率よく吸収される。この粒子径よりも大きい薬物は、気管や気管支に捕捉され、この粒子径よりも小さい薬物は肺胞に到達できるが、呼気中に排泄される。



4) 薬物の直腸からの吸収

直腸粘膜は、消化管粘膜と同様に単層円柱上皮細胞で覆われているが、小腸と異なりひだが多く、絨毛も発達していないことから、表面積が狭く、一般に薬物の吸収に適しているとはいえない。

直腸下部から吸収された薬物は、肝臓を経由せずに循環血液中に移行することから、**肝初回通過効果**を受けにくい。肝臓で初回通過効果を受けやすい薬物の投与経路として適している（直腸上部では肝初回効果を受ける）。また、消化管から吸収されにくい水溶性の薬物の吸収性を改善するために吸収促進剤が用いられることがあり、こうした吸収促進剤（カプリン酸ナトリウムなど）の効果が小腸に比べ顕著に現れることがある。

<参考：カプリン酸ナトリウム>

カプリン酸ナトリウムは、坐剤などに添加される吸収促進剤であり、消化管粘膜に作用することによりその構造を変化させ、薬物の透過性を改善する。

5) 薬物の経皮吸収

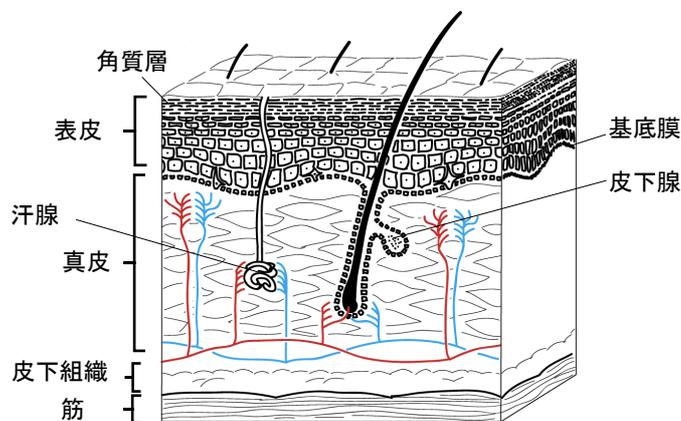
薬物の経皮吸収は基本的には**単純拡散**により行われ、直接循環血液に到達するため、**肝初回通過効果**を回避することができる。また、薬物の経皮吸収は分子量に依存し、一般には分子量 500 以上の薬物の経皮吸収は不良である。

薬物の皮膚透過経路は、角質層を透過する経路と毛穴などの付属器官を通る経路の二つに分けられる。一般に、付属器官（毛嚢、エクリン線（汗腺）など）からの吸収は速やかであるがその有効面積が角質層に比べ小さいため、**ほとんどの薬物は角質層を経由して吸収される**。また、角質層の厚さは部位差があるため、薬物吸収も**部位により大きく異なる**ことがある。

角質層はバリア能が高いため、水溶性薬物や高分子薬物はほとんど皮膚から吸収されない。これら水溶性薬物や高分子薬物の経皮吸収を改善するためには経皮吸収改善法を利用する必要がある。

<経皮吸収改善法>

経皮吸収改善法には、**密封療法**、**経皮吸収促進剤**、**プロドラッグ化**、**イオントフォoresis**（皮膚外部から電流を流すことにより薬物吸収を促進する方法）、**ソノフォoresis**（皮膚表面に超音波を照射することにより薬物の経皮吸収性を改善する方法）、**マイクロニードル**などがある。



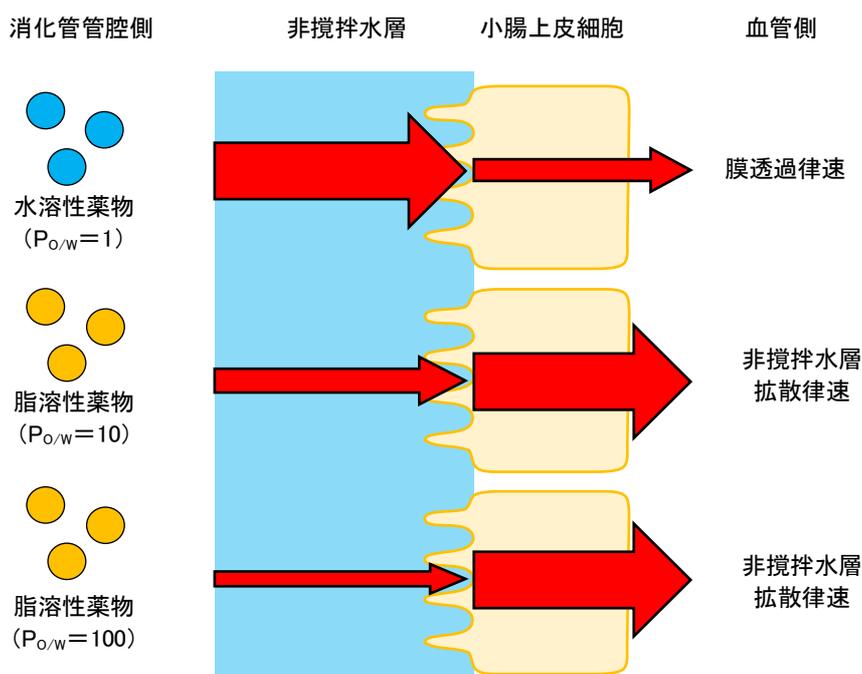
・消化管以外からの薬物吸収のまとめ

投与経路	剤形	特徴
口腔粘膜	舌下錠 ガム剤 バツカル錠	<ul style="list-style-type: none"> ・肝初回通過効果は回避できる ・薬物吸収は、一般に単純拡散であり pH 分配仮説に従う
鼻粘膜	点鼻剤	<ul style="list-style-type: none"> ・肝初回通過効果は回避できる ・薬物吸収は、一般に単純拡散であり pH 分配仮説に従う（ただし、バリアー能が低いいため、イオン形の吸収も良好である）
肺	吸入エアゾール 吸入分粉末剤	<ul style="list-style-type: none"> ・肝初回通過効果は回避できる ・薬物吸収は、一般に単純拡散であり pH 分配仮説に従う ・薬物吸収は、I 型肺胞上皮細胞で行われる ・吸入後薬剤の到達部位は、粒子径により異なる 0.5~1 μm : 肺胞、1 μm 以上 : 気管、気管支 0.5 μm 以下の場合、肺胞に到達しても呼気中に排泄される。
直腸	坐剤	<ul style="list-style-type: none"> ・肝初回通過効果は回避できる（直腸上部は肝初回通過効果を受けることがある） ・薬物吸収は、一般に単純拡散であり pH 分配仮説に従う
皮膚	軟膏剤 貼付剤	<ul style="list-style-type: none"> ・肝初回通過効果を回避できる。 ・薬物吸収は、一般に単純拡散であり pH 分配仮説に従う ・経皮吸収の主経路は、角質層である（薬物吸収は部位により異なる） ・汗腺や毛穴は表面積が小さいため、経皮吸収に対する寄与は少ない。 ・皮膚はバリアー能が高いため、経皮吸収改善法（密封療法など）が行われる。
注射	注射剤	<ul style="list-style-type: none"> ・静脈内注射、動脈内注射、皮内注射、皮下注射、筋肉内注射、腹腔内注射などがある ・皮下、筋肉内注射では、低分子量(5,000 以下)の薬物は毛細血管へ、高分子量(5,000 以上)はリンパ管へ移行する

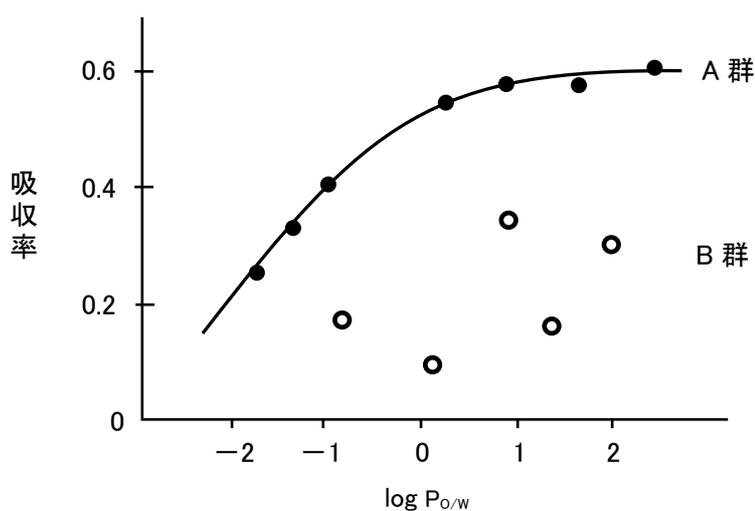
5 薬物の吸収に影響する因子

1) 非攪拌水層による影響

腸管表面には非攪拌水層（十分に攪拌されない層）が存在すると考えられており、薬物の吸収に影響を与える。薬物の小腸での吸収過程において、小腸上皮細胞膜透過性が高い薬物ほど、非攪拌水層内の拡散速度による影響を受けやすい。また、 Na^+/H^+ 逆輸送系によって汲み出された H^+ によって、粘膜表面の非攪拌水層のpHが管腔内に比べ、弱酸性に保たれていることも膜透過性に影響を与える。



・吸収率に及ぼす非攪拌水層の影響

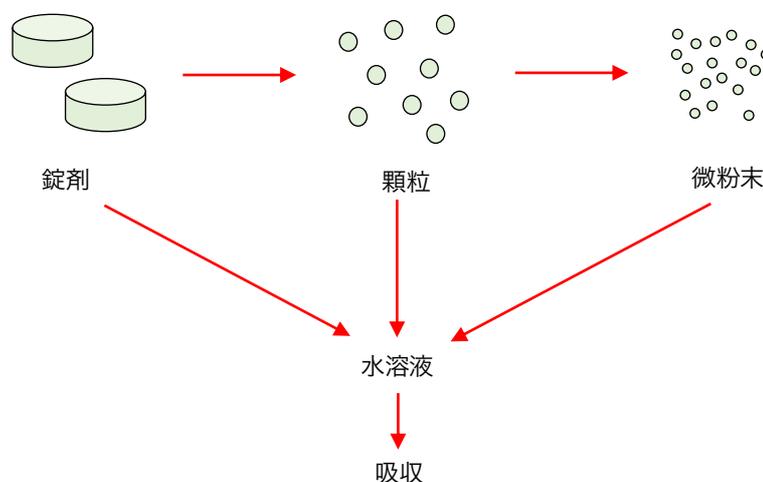


脂溶性が高い薬物は、非攪拌水層内の拡散速度が律速段階となる。そのため、脂溶性がある程度高い薬物の小腸粘膜透過性は、一定の値を示す。

2) 製剤化因子による影響

(1) 溶解速度

経口投与された各種製剤は消化管中で崩壊、分散、溶解の過程を経て、最終的に溶解状態となり吸収される。



溶解していない状態では、薬物は吸収されないことから、**溶解過程が律速段階**である薬物の吸収性はその薬物の溶解速度の大きき左右される。**溶解速度は、ノイエス-ホイットニー式**により表される。

$$\frac{dC}{dt} = \frac{D \cdot S}{V \cdot h} \cdot (C_s - C) = k \cdot S \cdot (C_s - C)$$

C : 時間 t における溶液中の薬物濃度、 D : 薬物の拡散係数、 S : 固形薬物の有効面積、 V : 溶液の容積、 h : 拡散層の厚さ、 C_s : 薬物の溶解度、 $D/V \cdot h = k$: 見かけの溶解速度定数とする。

ノイエス-ホイットニー式より、 dC/dt (溶解速度) は、固体の表面積、溶解度、拡散係数などの影響を受け変化する。

・ 溶解速度に影響を与える因子

因子	影響
粒子径	粒子径が小さいほど表面積が大きいため、溶解速度は大きい
結晶多形	準安定形は安定形に比べ、溶解速度は大きい
無晶形	無晶形は結晶に比べ、溶解速度が大きい
溶媒和	無水物は水和物に比べ、溶解速度が大きい
塩	酸性薬物のナトリウム塩やカリウム塩、塩基性薬物の塩酸塩や硫酸塩は溶解速度が大きい
固体分散体	薬物を固体状態の不活性な担体中に微粒子または分子状態で分散させることで溶解速度を高めている
包接化合物	シクロデキストリンなどの疎水的空洞内に薬物分子を包接することで、溶解速度を高めている

3) 生体側因子による影響

(1) 消化管の構造

小腸には、輪状ひだや絨毛とよばれる突起が存在し、さらに絨毛を覆う上皮細胞の表面には微絨毛が存在する。そのため、小腸の表面積は、胃や大腸に比べ著しく大きく、吸収に対して優れた機能を有する。一方、胃や大腸には、突起した構造がなく、その表面積は小さいため、小腸に比べ吸収性は劣る。

(2) 消化管内の pH

消化管内の pH は消化管各部位で異なるため、消化管の場所により薬物の解離度及び吸収性が異なる。消化管各部位の pH は、胃：pH1~3、十二指腸：pH 約 5~6、空腸および回腸：pH 約 7~8 となっている。

胃内 pH は 1~3 とかなり低いため、弱酸性薬物はほとんど分子形として存在している。このことから弱酸性薬物は、小腸に比べ胃での吸収性が良くなることがある。

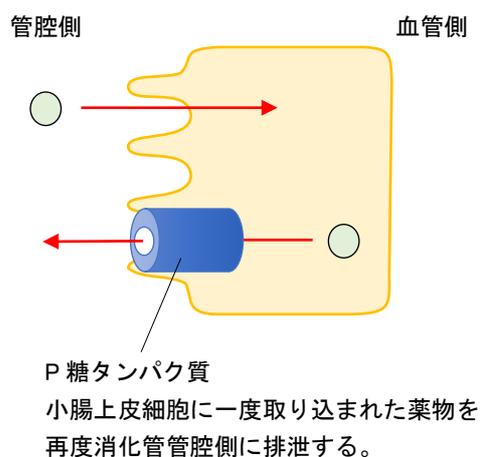
(3) 分泌液

食事摂取 (特に高脂肪食) により分泌が促進された胆汁の乳化作用により薬物の溶解性が向上する。難溶性薬物は、高脂肪食の摂取により溶解性が増加することで、吸収性が増大する。

難溶性薬物として、シクロスポリン、インドメタシン ファルネシル、イトラコナゾール、イコサペント酸エチル、グリセオフルビンなどがある。

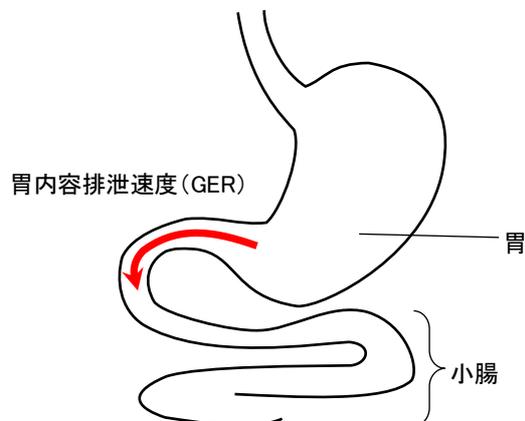
(4) P 糖タンパク質 (分泌液薬物排出型トランスポーター)

P 糖タンパク質は、ATP の加水分解エネルギーを用いて薬物を輸送する一次能動輸送型のトランスポーターであり、小腸上皮細胞に一度取り込まれた薬物を消化管管腔へ排泄するため、薬物吸収を妨げることに関与している。P-糖タンパク質に輸送される薬物により競合阻害が起きた場合、吸収は増加する。



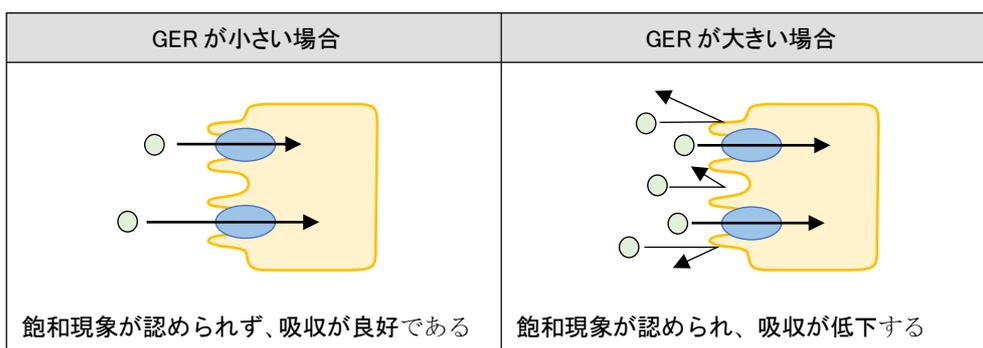
(5) 胃内容排泄速度 (GER : Gastric Emptying Rate)

胃内容排泄速度(GER)とは、胃から小腸に胃の内容物が移行する速度のことであり、小腸における薬物の吸収に影響を与える。



GER	吸 収 性	
	一般の薬物 例：セファクロル アセトアミノフェン	担体輸送の薬物 例：リボフラビン
⊕	速い	悪い
⊖	遅い	良い

GER が大きいほど、小腸に薬物が速やかに移行するため、一般的な薬物は、速やかに吸収されるようになる。ただし、リボフラビンなどの担体輸送により吸収される薬物の場合、GER が大きいと飽和現象が生じるため吸収性は悪くなる。



・ GER の変化因子

GER は薬物や食事の影響を受け変化する。GER を変化させる要因について、以下にまとめる。

GER を増加させる因子	GER を低下させる因子
<ul style="list-style-type: none"> ・ 絶食 ・ 甲状腺機能亢進症 ・ 抗ドパミン薬 (メトクロプラミド、ドンペリドン) 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 摂食 ・ 甲状腺機能低下症 ・ 抗コリン薬 (アトロピン、プロパンテリン) ・ 三環系抗うつ薬 (イミプラミン) ・ 麻薬系鎮痛薬 (モルヒネ)



Ⅲ.分布



1 薬物分布に影響する要因

薬物が投与部位から吸収されて全身循環に流入した後、血流に従って各組織に移行する。このように薬物が血中から各組織に移行することを分布という。

分布に影響を与える要因には、血流量や毛細血管壁の形状、血漿タンパク質、脂肪組織などがある。

1) 血流量による影響

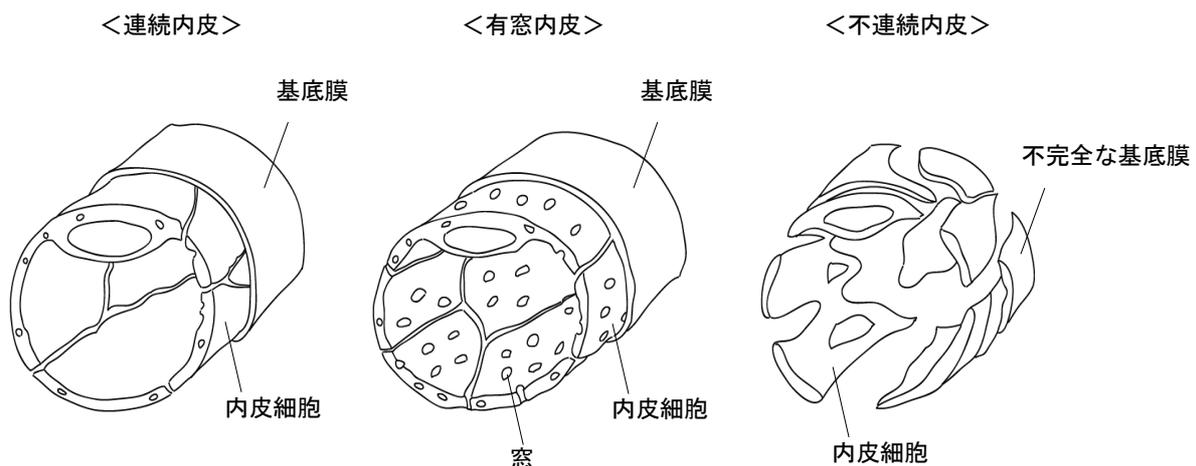
薬物は血流によって各組織へ運ばれるため、血流速度（量）が分布に影響する。

血流量の多い組織（肝臓、腎臓、肺など）は速やかに分布し、血流量の少ない組織（皮膚、骨、筋肉、脂肪など）は分布が小さい。

2) 毛細血管壁による影響

毛細血管の血管壁の形状は臓器によって異なり、連続内皮、有窓内皮、不連続内皮に分類される。

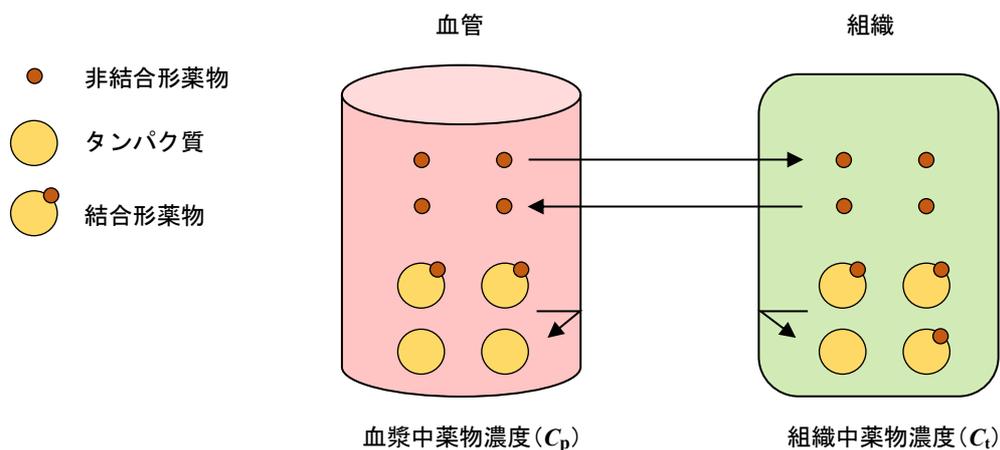
部位	特徴
連続内皮	一般的な血管壁で、血管内皮細胞が密に接合しているため、高分子物質やタンパク質が透過できない。骨格筋、心筋、平滑筋、脳、皮膚、肺などに広く存在する。
有窓内皮	血管内皮細胞は薄く、直径 100 nm 以下の小さい孔が存在している。低分子物質は効率よく透過するが、高分子物質は透過できない。腎臓の糸球体、小腸、脳脈絡叢などに存在する。
不連続内皮	血管内皮細胞が不連続なために血管壁に大きな隙間がある。また、内皮細胞の外側に基底膜がないことから高分子医薬品が透過できる。肝臓、脾臓、骨髄に存在する。



3) タンパク質による影響

(1) 薬物のタンパク結合と分布

薬物とタンパク質は、水素結合、疎水性相互作用、イオン結合、ファンデルワールス力などの相互作用により結合し、生体内分布に影響を与える。吸収された薬物は、すぐに血漿タンパク質と結合し、結合形と非結合形に分かれて可逆平衡に達する。結合形薬物は、薬理的にも不活性のまま血漿中に滞在するため、組織へ移行しにくい。一方、非結合形薬物（遊離形薬物）は、毛細血管壁を透過し、組織へと分布することで薬効を発現する。



非結合形薬物濃度 = 総薬物濃度 × タンパク非結合率 (f) より求めることができ、血漿中と組織中の非結合型薬物濃度が等しいとき分布平衡に達する ($C_p \cdot f_p = C_t \cdot f_t$)。

組織タンパク質と結合性が高い薬物は速やかに分布し、血漿タンパク質と結合性が高い薬物は分布しにくい。

(2) 薬物と結合する血漿タンパク質

薬物の血漿タンパク結合には、主にヒト血漿アルブミン (HAS : 分子量 65,000) と α_1 酸性糖タンパク質 (AGP) などが関与している。

① アルブミン

アルブミンは、最も多い血漿タンパク質 (血漿タンパク質の約 50~60% を占める) であり、酸性薬物との親和性が高い。主に肝で生合成され、腎機能障害、肝硬変、妊娠などにより減少することがある。アルブミンには、薬物結合部位であるサイト I、II、III が存在する。

結合部位	結合する主な薬物
サイト I (ワルファリンサイト)	ワルファリン、フロセミド、フェニルブタゾン、アスピリン、インドメタシン、フェニトイン、クロルプロパミド、トルブタミド
サイト II (ジアゼパムサイト)	ベンゾジアゼピン類 (ジアゼパムなど)、イブプロフェン
サイト III (ジギトキシンサイト)	ジギトキシン、ジゴキシン

・血漿アルブミンの競合阻害

アスピリンは、ワルファリンの血漿タンパク結合を競合的に阻害し、抗血液凝固作用を増強させる。

② α_1 -酸性糖タンパク質

α_1 -酸性糖タンパク質は、塩基性薬物（プロプラノロール、リドカイン、イミプラミン、ジソピラミド）と親和性が高い。また、 α_1 -酸性糖タンパク質は、炎症や心筋梗塞などにより増加する。

（3）血漿タンパク結合率の高い薬物

血漿タンパク質に結合した薬物は、分子量が大きく、生体膜を透過することができないため、組織に移行することができず、薬効を発現することはできない。そのため、血漿タンパク結合率はその薬物の効果発現を考える上で重要な項目となる。

薬物	血漿タンパク結合率	薬物	血漿タンパク結合率
アスナプレビル	99%以上	ワルファリン	97%
アリピプラゾール	99%以上	イマチニブ	95%
ジクロフェナク	99%以上	エルロチニブ	95%
ダグラタスビル	99%以上	テイコプラニン	90%
ナテグリニド	99%以上	ドセタキセル	90%
リトナビル	98%	フェニトイン	90%

一般に疎水性（脂溶性）薬物の血漿タンパク結合性は高い傾向にある。その理由として、薬物の結合部位が疎水領域に富んでいるためである。

2 薬物の組織移行性と血漿タンパク結合並びに組織結合との関係

1) 分布容積

分布容積 (V_d) とは、薬物が血液以外の組織へも血中濃度と等しい濃度で分布したと仮定したときの体液量を表したものであり、薬物の組織移行性の指標である。分布容積は以下の式で表すことができる。

$$V_d = \frac{X}{C_p}$$

X : 体内薬物量

C_p : 血中薬物濃度、 f_p : 血漿タンパク非結合率

C_t : 組織薬物濃度、 f_t : 組織タンパク非結合率

$$V_d = V_p + V_t \cdot \frac{C_t}{C_p}$$

$$V_d = V_p + V_t \cdot \frac{f_p}{f_t}$$

・ 体重 70 kg のヒトにおける分布容積

細胞外液	血漿	約 3 L
	間質液	約 12 L
細胞内液		約 27 L

血漿容積 3 L

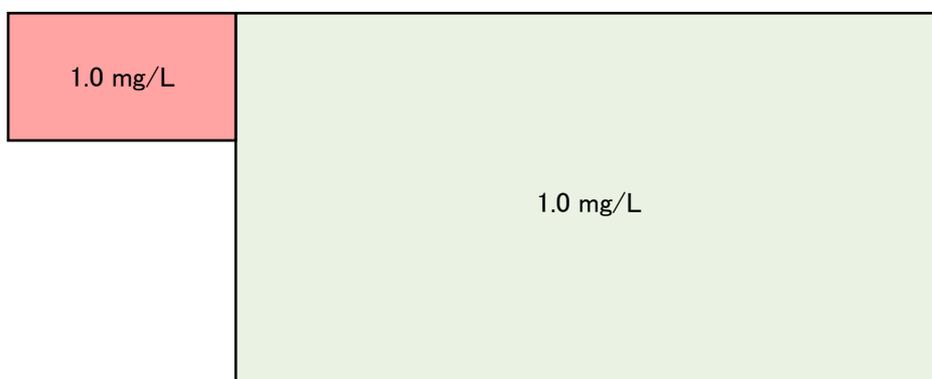
組織容積 39 L



$$\begin{aligned}
 V_d &= V_p + V_t \cdot \frac{C_t}{C_p} \\
 &= 3 \text{ L} + 39 \text{ L} \cdot \frac{10 \text{ mg/L}}{1.0 \text{ mg/L}} \\
 &= 393 \text{ L}
 \end{aligned}$$

血漿容積 3 L

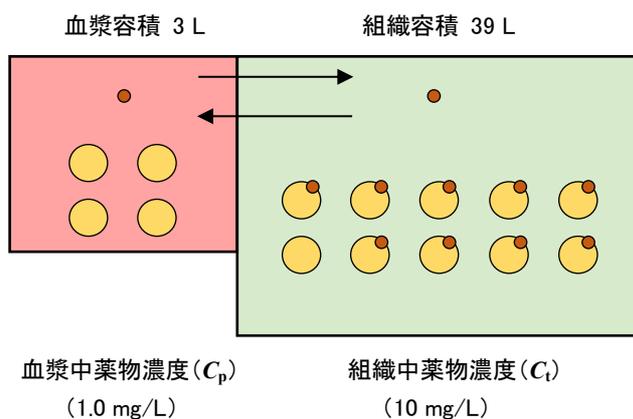
組織容積 390 L



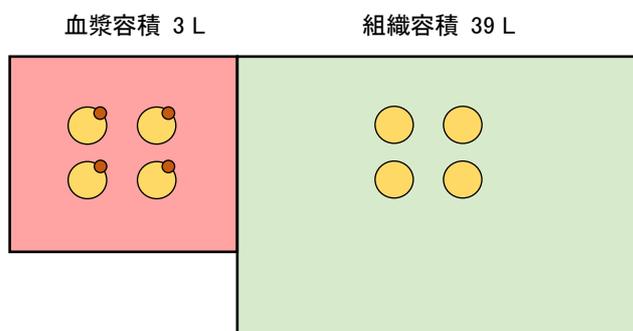
・代表的な薬物の分布容積

薬物名	分布容積	体内分布
エバンスブルー インドシアニンググリーン	$V_d = \text{血漿容積}$	血漿タンパク質とほぼ完全に結合し、血管外には分布しない。
アンチピリン	$V_d \approx \text{全体液量}$	細胞膜を容易に通過するため、体全体にほぼ均一の濃度で分布する。
ジゴキシン チオペンタール アミオダロン	$V_d > \text{全体液量}$	体内の特定の組織中に強く結合することにより蓄積。

① $V_d > \text{全体液量}$ の場合



② $V_d = \text{血漿容積}$ の場合



2) 分布容積とタンパク非結合率の関係

分布容積が大きい薬物の場合、タンパク非結合率の影響を受けやすい。

$$V_d = V_p + V_t \cdot \frac{f_p}{f_t} \approx V_t \cdot \frac{f_p}{f_t}$$

f_p 、 f_t の影響を受けて、 V_d は変化する。
 f_t が小さい(組織結合性が大きい)ほど変動は大きい

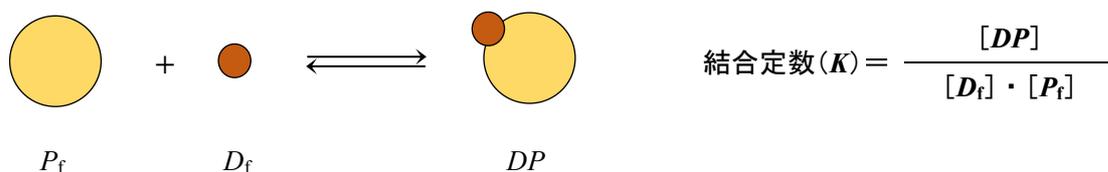
分布容積が小さい薬物の場合、タンパク非結合率の影響を受けにくい。

$$V_d = V_p + V_t \cdot \frac{f_p}{f_t} \approx V_p$$

3 薬物のタンパク結合および結合阻害の測定・解析方法

1) タンパク結合測定法

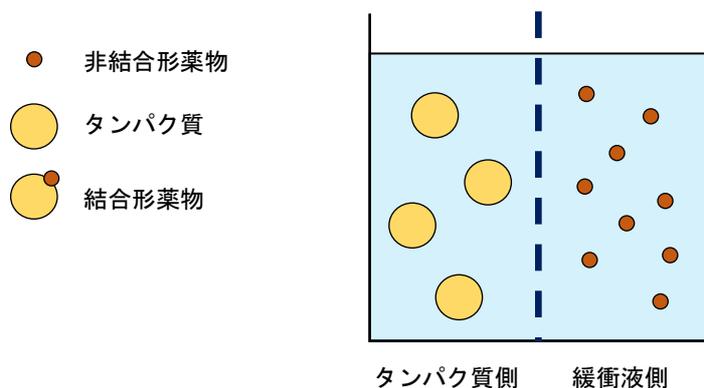
タンパク結合率が薬物の移行性に大きく影響を与えることから、薬物の体内動態を考えるに当たって、タンパク結合能を測定する必要がある。薬物と血漿タンパク質の結合は可逆的なものであり、タンパク質1分子に薬物1分子が結合する場合、両者の結合定数(K)は次式で表される。結合定数が大きいほど、薬物の血漿タンパク質への親和性が高い。



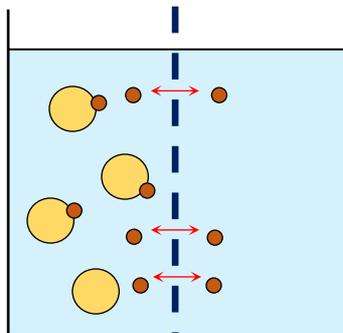
$[D_f]$: 遊離型薬物濃度、 $[DP]$: 結合型薬物濃度、 $[P_f]$: 遊離型血漿タンパク質濃度
タンパク結合測定法には、平衡透析法や限外濾過法がある。

(1) 平衡透析法

平衡透析法は、半透膜で隔てた二つのセルの一方に血漿タンパク質を入れ、他方には、同じ容積の緩衝液を加える。その際、薬物はタンパク質が入った溶液側または緩衝液側のいずれかに添加する。

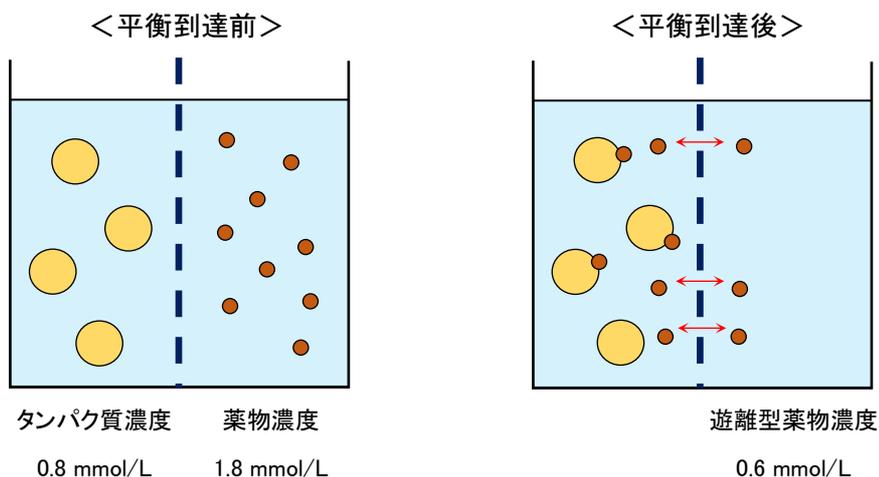


この溶液を平衡状態になるまで振とうし、透析が平衡に達した後、両セル中の薬物濃度を測定する。平衡状態では、非結合型薬物濃度は等しいため、緩衝液側からは非結合型薬物濃度、タンパク質側からは、結合型薬物濃度、遊離タンパク質濃度を求めることができる。



<例題>

ある薬物のタンパク質に対する結合定数を、半透膜の袋を用いた平衡透析法により測定した。袋の内液中のタンパク質濃度を 0.8 mmol/L 、外液中の薬物初濃度を 1.8 mmol/L とし、平衡状態に達したときの外液中の薬物濃度を測定したところ、 0.6 mmol/L であった。薬物の結合定数 K (L/mmol) を計算せよ。ただし、タンパク質 1 分子に対して薬物が 1 分子結合するとする。また、内液及び外液の容積はともに 10 mL で、薬物もタンパク質も容器や膜には吸着せず、変性や分解しないものとする。



平衡到達後、内液中の遊離型薬物濃度と外液中の遊離型薬物濃度は等しくなるため、内液中の遊離薬物濃度は 0.6 mmol/L となる。また、薬物の全濃度は 1.8 mmol/L であるため、結合型薬物濃度は薬物の全濃度と遊離型薬物濃度の差である 0.6 mmol/L ($1.8 \text{ mmol/L} - 0.6 \text{ mmol/L} \times 2$) となる。

タンパク質 1 分子に対して薬物が 1 分子結合することから、結合型タンパク質濃度は結合型薬物濃度と等しくなる。そのため、遊離型のタンパク質については、 0.8 mmol (全タンパク質濃度) $- 0.6 \text{ mmol/L} = 0.2 \text{ mmol/L}$ となる。

これらのことからこの薬物の結合定数 K は以下のように求めることができる。

$$\text{結合定数}(K) = \frac{[DP]}{[D_f] \cdot [P_f]} = \frac{[0.6 \text{ mmol/L}]}{[0.6 \text{ mmol/L}] \cdot [0.2 \text{ mmol/L}]} = 5.0 \text{ L/mmol}$$

(2) 限外濾過法

限外濾過法では、タンパク質は通さないが、薬物が自由に透過できる小孔を有する限外濾過膜を用いて、遠心分離により非結合型薬物画分を得る方法である。

2) Langmuir 式

結合定数の式を変形して Langmuir 式を得ることができる。この式より、タンパク質 1 分子あたりの結合部位数を求めることができる。

<Langmuir 式>

$$r = \frac{[DP]}{[P]} = \frac{n \cdot K \cdot [D_f]}{1 + K \cdot [D_f]}$$

$$r = \frac{[DP]}{[P]} = \frac{[DP]}{[P_f] + [DP]} = \frac{[DP]}{\frac{[DP]}{K[D_f]} + [DP]} = \frac{[DP] \cdot K \cdot [D_f]}{[DP] + [DP] \cdot K \cdot [D_f]} = \frac{K \cdot [D_f]}{1 + K \cdot [D_f]}$$

タンパク質 1 分子あたりに同種の n 個の結合部位がある場合

$$\frac{1}{n} \cdot r = \frac{K \cdot [D_f]}{1 + K \cdot [D_f]} \text{ より、 } r = \frac{n \cdot K \cdot [D_f]}{1 + K \cdot [D_f]}$$

r : タンパク質 1 分子あたりの結合薬物分子数、 n : 結合部位数、 K : 結合定数

$[D_f]$: 遊離型薬物濃度、 $[DP]$: 結合型薬物濃度、

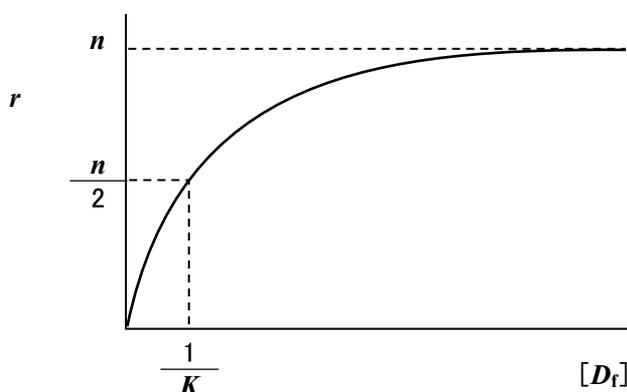
$[P]$: 全タンパク質濃度、 $[P_f]$: 遊離型血漿タンパク質濃度

Langmuir 式をもとに、Langmuir プロット、Scatchard プロット、両辺逆数プロットの 3 つのグラフが得られる。

① Langmuir プロット

縦軸に r 、横軸に $[D_f]$ をプロットすると、直接プロット (ラングミュアプロット) が得られる。

$$r = \frac{n \cdot K \cdot [D_f]}{1 + K \cdot [D_f]}$$

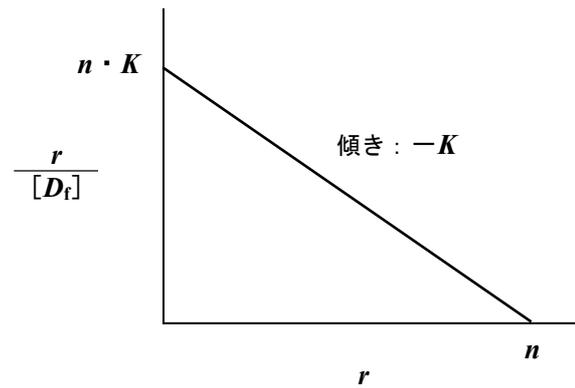


結合定数が高い薬物では、薬物濃度がある限度以上になると、血漿中の非結合形分率が急激に増大し、過度の薬効を発現する場合がある。

② Scatchard プロット

$$\frac{r}{[D_f]} = n \cdot K - r \cdot K$$

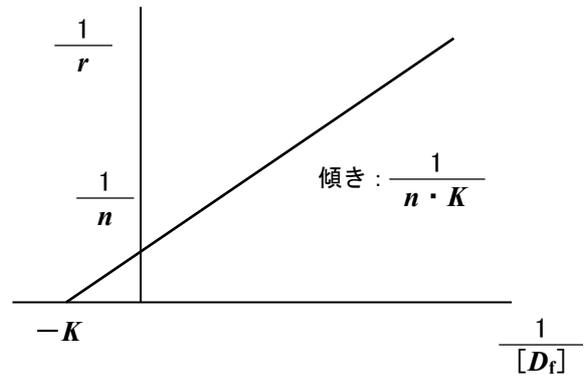
$$\left(\begin{array}{l} r = \frac{n \cdot K \cdot [D_f]}{1 + K \cdot [D_f]} \\ r(1 + K \cdot [D_f]) = n \cdot K \cdot [D_f] \\ r = n \cdot K \cdot [D_f] - K \cdot r \cdot [D_f] \end{array} \right)$$



③ 両辺逆数プロット

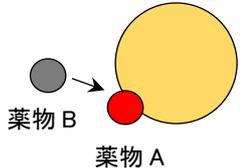
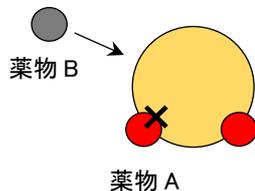
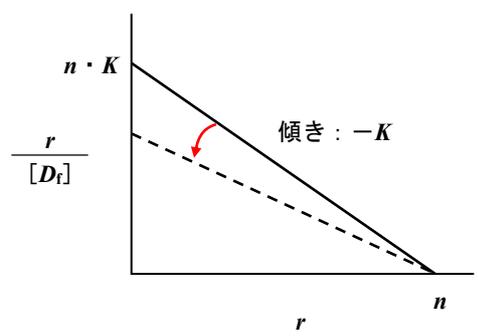
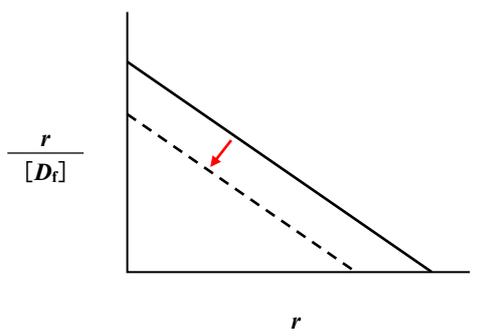
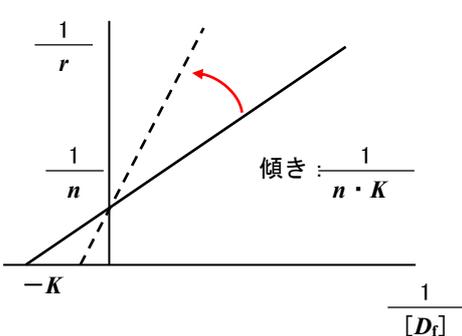
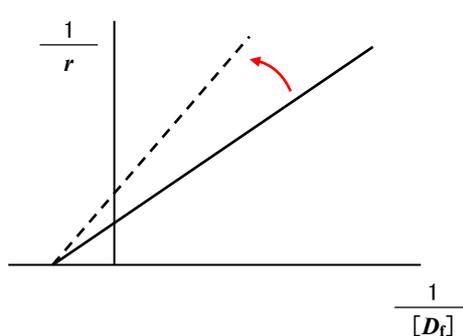
$$\frac{1}{r} = \frac{1}{n} + \frac{1}{n \cdot K} \cdot \frac{1}{[D_f]}$$

$$\left(\begin{array}{l} r = \frac{n \cdot K \cdot [D_f]}{1 + K \cdot [D_f]} \\ \text{両辺の逆数をとると} \\ \frac{1}{r} = \frac{1 + K \cdot [D_f]}{n \cdot K \cdot [D_f]} \end{array} \right)$$



3) タンパク置換

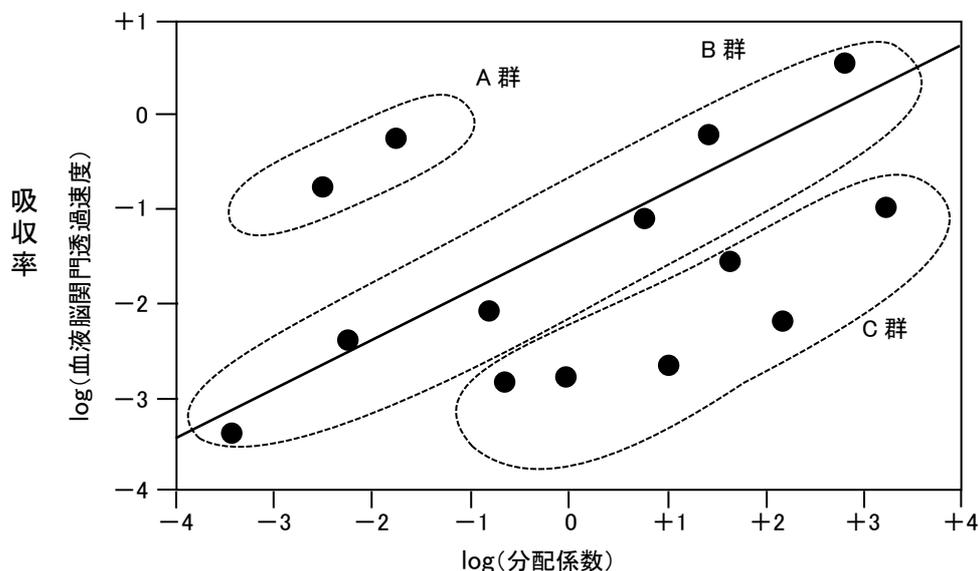
タンパク置換には、競合的置換（競合阻害）と非競合的置換（非競合阻害）があり、それぞれ以下に示す特徴を有する。

	競合阻害	非競合的阻害
概要	 <p>薬物 B 薬物 A</p> <p>競合阻害は、同一の部位に結合する薬物の間で認められる</p>	 <p>薬物 B 薬物 A</p> <p>非競合的阻害は、異なる部位に結合する薬物の間で認められる</p>
変化要因	<p>結合定数 K は低下する 結合部位数 n は変化しない</p>	<p>結合定数 K は変化しない 結合部位数 n は低下する</p>
薬物例	<p>ワルファリン インドメタシン</p>	<p>ワルファリン クロロフェノキシイソ酪酸</p>
Scatchard プロット	 <p>$n \cdot K$ $\frac{r}{[D_f]}$ 傾き: $-K$ r n</p> <p>n は変化しないため、横軸切片は変化しない K が低下するため、縦軸切片は低下する</p>	 <p>$\frac{r}{[D_f]}$ r</p> <p>K は変化しないが、n が低下するため、横軸切片、縦軸切片は共に低下する</p>
両辺逆数 プロット	 <p>$\frac{1}{r}$ $\frac{1}{n}$ $-K$ 傾き: $\frac{1}{n \cdot K}$ $\frac{1}{[D_f]}$</p> <p>K は低下するため、横軸切片は増加する n が変化しないため、縦軸切片は変化しない</p>	 <p>$\frac{1}{r}$ $\frac{1}{[D_f]}$</p> <p>K は変化しないため、横軸切片は変化しない n は低下することから、縦軸切片は増加する</p>

2) 血液脳関門透過速度と油/水分配係数の関係

血液脳関門の毛細血管内皮細胞の膜透過機構には単純拡散が関与しているため、脂溶性の高い薬物ほど透過しやすい。また、担体輸送系が発現しており、脳内移行と脳内からの排出が行われる。

以下、血液脳関門透過速度と油/水分配係数の関係である。



A群	グルコースやレボドパは水溶性が高いにもかかわらず、能動輸送や促進拡散により脳内に移行しやすい
B群	単純拡散によって脳内に移行するため、脂溶性の増加とともに透過性が高くなる
C群	脂溶性が高いにもかかわらず、P-糖タンパク質により排出されるため、脳内に移行しにくい

3) 薬物の胎児への移行

胎児に対しての物質の供給は、胎盤を介して行われ、母体に投与された薬物は母体血から胎盤を経て胎児血液中に移行する。胎児に移行した薬物は毒性を発現する可能性があり、特に器官形成期に移行した場合、先天性異常や催奇形性を示すおそれがある。

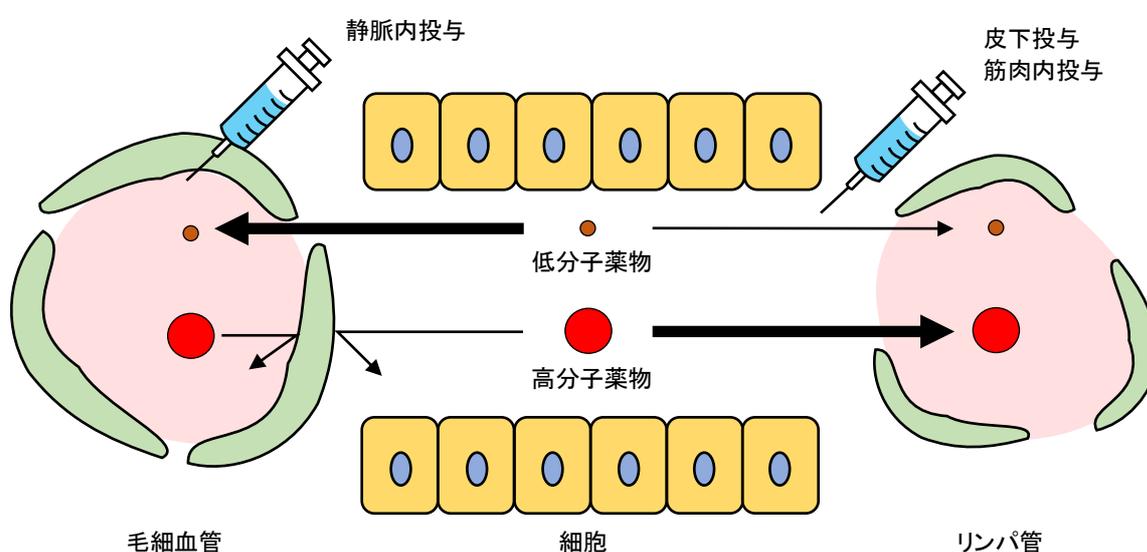
薬物の輸送に関しては、一般に単純拡散により行われると考えられ、分子量が小さく、脂溶性の高い薬物の透過性は高い。このことから、水溶性の高い薬物やタンパク結合しやすい薬物は胎盤を透過しにくく、胎児の生育に必要な栄養物質はトランスポーターにより輸送される。また、胎盤関門刷子縁膜にはP-糖タンパク質などの排出輸送担体が発現しており、薬物の胎児への輸送を抑制している。また、胎盤には、薬物代謝酵素であるCYP1A1、CYP2E1、CYP3A4~7、CYP11A1、CYP19などが発現しており、薬物代謝が行われている。

5 薬物のリンパおよび乳汁中への移行

1) 薬物のリンパへの移行

薬物の分布には、血液およびリンパ液が関与しており、多くの薬物は全身循環血により全身に運ばれるが、一部の薬物についてはリンパを介して運ばれる。リンパ液の流速は血流速度に比べゆっくり体内を循環しており、その量は1日に約1~2Lである。リンパ液は末梢リンパ管から胸管へと流れ、その後静脈に流入するため、肝初回通過効果を回避することができる。また、静脈への流入は一方方向の移動であり、薬物が循環することはほとんどない。

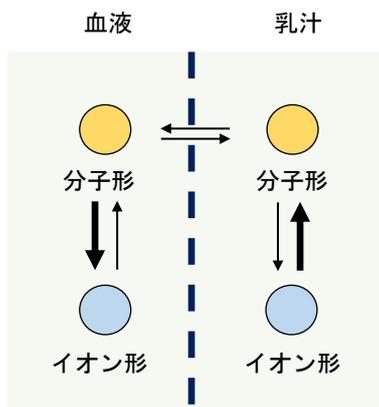
皮下、筋肉内投与により、細胞間隙への薬物を投与した場合、薬物の分子量により移行性が決まる。分子量5000以上の薬物については、細胞間隙の広いリンパ管へ移行する。また、長鎖脂肪酸、ビタミンAなどの脂溶性の高い薬物は消化管からリンパ管に移行(初回通過効果を回避)しやすい。



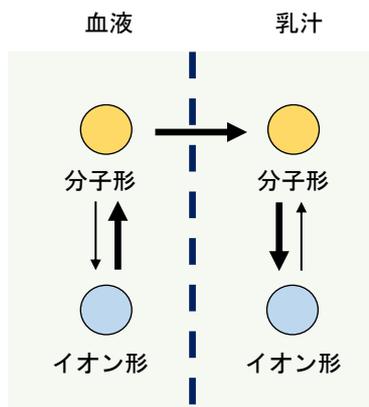
2) 薬物の乳汁中への移行

薬物の乳汁への移行は主に単純拡散が関与しており、分子量が小さく、脂溶性が高いもの、血漿タンパク結合しにくいものが乳汁中に移行しやすい。また、母体血と乳汁の pH の違いが薬物の移行性に影響を与える。血液の pH は約 7.4、乳汁の pH は約 6.6 であることから、塩基性薬物は酸性薬物に比べて乳汁に移行しやすい。

<酸性薬物の場合>



<塩基性薬物の場合>





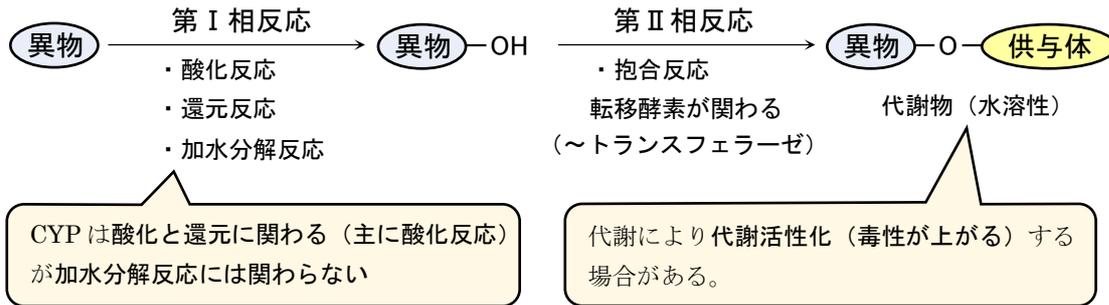
IV.代謝



1 代謝反応

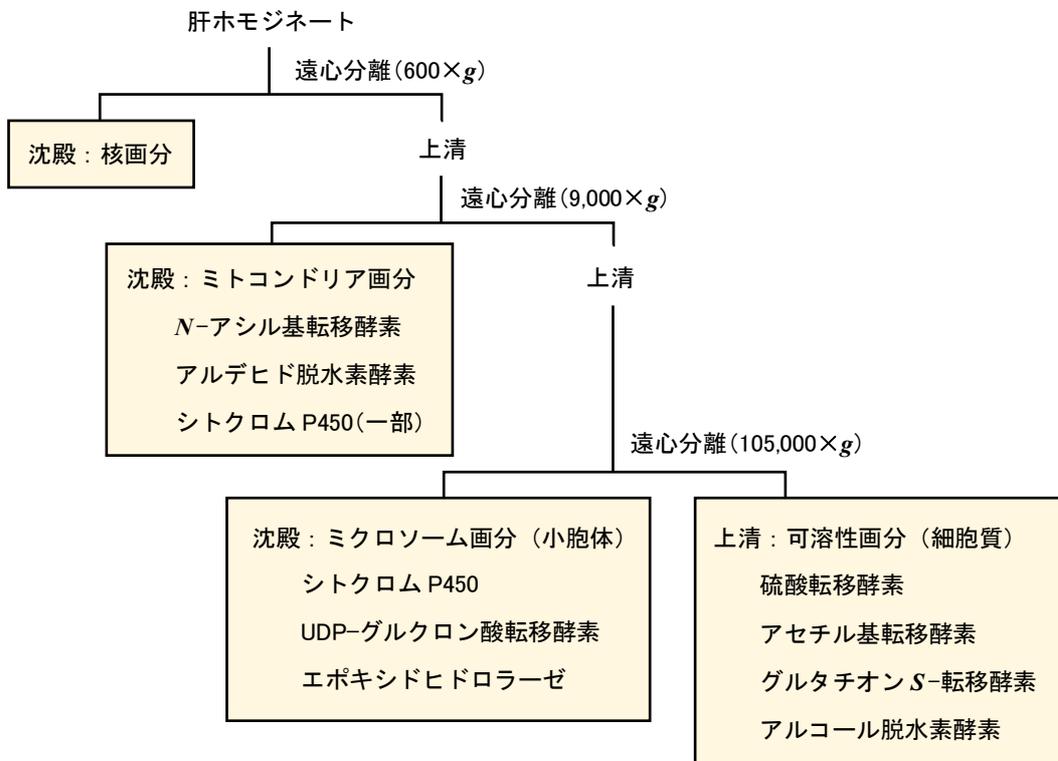
1) 概要

異物代謝酵素は、代謝により異物の多くを極性化して水溶性を高めて体外へ排泄する役割を担う。異物の代謝反応には、第Ⅰ相反応（酸化、還元、加水分解）と第Ⅱ相反応（抱合）に大別される。



2) 異物代謝酵素の存在する細胞部位

異物代謝酵素は、肝臓に最も多く存在し、腎臓、肺、皮膚、小腸、胎盤など、ほとんどの臓器に存在する。以下、肝ホモジネートの遠心分離を行ったときの代謝酵素の存在する細胞部位である。



2 代表的な薬物代謝酵素により代謝される薬物

1) シトクロム P450 により代謝される薬物

分子種	基質
CYP1A2	プロプラノロール、テオフィリン、チザニジン、イミプラミン
CYP2C9 (弱酸が多い)	フェニトイン、ワルファリン、トルブタミド、 非ステロイド性抗炎症薬 (イブプロフェン、ジクロフェナク、セレコキシブ)
CYP2C19	プロトンポンプ阻害薬 (オメプラゾール、ランソプラゾール)、 イミプラミン、クロピドグレル、ボリコナゾール、ジアゼパム
CYP2D6 (弱塩基が多い)	β 遮断薬 (プロプラノロール、アテノロール、メトプロロール) 抗うつ薬 (イミプラミン、アミトリプチリン、ノルトリプチリン) 鎮咳薬 (コデイン、デキストロメトルファン)
CYP2E1	アルコール (エタノール、メタノール)、アセトアミノフェン
CYP3A4 (脂溶性薬物が多い)	Ca ⁺ チャネル遮断薬 (ベラパミル、ニフェジピン) 抗不整脈薬 (リドカイン、キニジン、アミオダロン、ジソピラミド) 免疫抑制薬 (シクロスポリン、タクロリムス、エベロリムス) 抗悪性腫瘍薬 (ビンクリスチン、ビンブラスチン、イマチニブ、ゲフィチニブ) 抗てんかん薬 (カルバマゼピン、ゾニサミド) 催眠薬 (トリアゾラム、プロチゾラム、ゾルピデム、ゾピクロン) マクロライド系抗生物質 (エリスロマイシン、クラリストマイシン) アゾール系抗真菌薬 (イトラコナゾール) HIV プロテアーゼ阻害薬 (リトナビル、インジナビル) HMG-CoA 還元酵素阻害薬 (シンバスタチン、アトルバスタチン) ホスホジエステラーゼ阻害薬 (シロスタゾール、シルデナフィル)

「帝王の食事はいつも人参！ワッサンと豚肉増えても、グレて王子をボコリに行く
バットで打って、二度と声出ず死亡」

帝王：テオフィリン、いつも：CYP1A2、人参：チザニジン、

ワ：ワルファリン、サン：弱酸性医薬品、豚：トルブタミド、肉：CYP2C9、増え：フェニトイン、

グレて：クロピドグレル、王：オメプラゾール、子：ジアゼパム、

ボコリ：ボリコナゾール、に行く：CYP2C19

バット： β 遮断薬、打つ：抗うつ薬、二度と：CYP2D6、声出：コデイン、死亡：塩基性医薬品

2) 代謝により活性化される薬物

通常、代謝により薬効の減弱が起こるが、代謝により薬効が増強するものがある。

薬物	活性代謝物
プリミドン (抗てんかん作用)	フェノバルビタール (抗てんかん作用)
フェナセチン (解熱鎮痛作用)	アセトアミノフェン (解熱鎮痛作用)
アミトリプチリン (抗うつ作用)	ノルトリプチリン (抗うつ作用)
イミプラミン (抗うつ作用)	デシプラミン (抗うつ作用)
サラゾスルファピリジン (抗リウマチ作用)	5-アミノサリチル酸 (抗炎症作用)
アロプリノール (尿酸生成阻害作用)	オキシプリノール (尿酸生成阻害作用)
ソリブジン (抗ウイルス作用)	5-プロモビニルウラシル (ジヒドロピリミジン脱水素酵素阻害作用)
コデイン (鎮咳作用)	モルヒネ (鎮痛作用)
モルヒネ (鎮痛作用)	モルヒネ-6-グルクロニド (鎮痛作用)
クロピドグレル (血小板凝集抑制作用)	H4 (血小板凝集抑制作用)

3 プロドラッグとアンテドラッグ

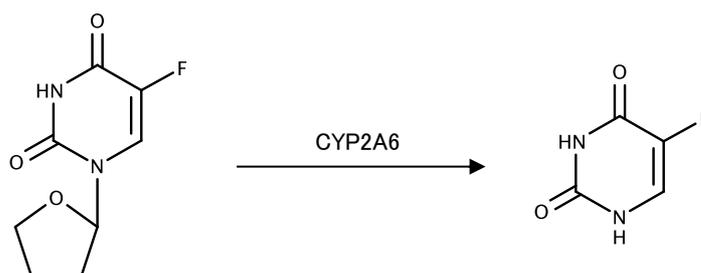
1) プロドラッグ

プロドラッグとは、活性のある薬物分子（親化合物）を化学的に修飾した誘導体である。プロドラッグ自体は薬効を示さず、体内で酵素的及び化学的な変化を受けて親化合物に戻ることにより薬効を発揮するように設計された薬物である。

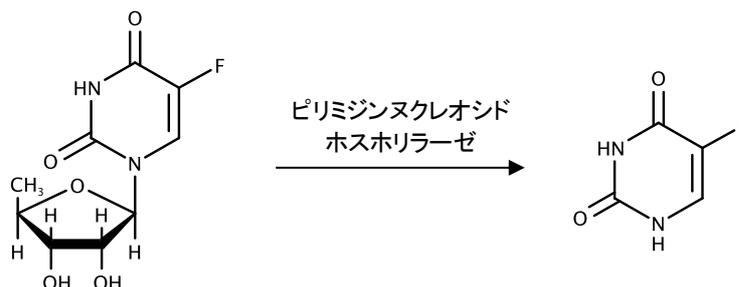
目的	プロドラッグ	親化合物
消化管からの吸収改善	フルスルチアミン	チアミン
	パカンピシリン	アンピシリン
	カンデサルタン シレキセチル	カンデサルタン
	セフジトレン ビボキシル	セフジトレン
	オルメサルタン メドキシミル	オルメサルタン
	バラシクロビル塩酸塩	アシクロビル
苦味を改善	クロラムフェニコールパルミチン酸エステル	クロラムフェニコール
水溶性の向上	ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム	ヒドロコルチゾン
	クロラムフェニコールコハク酸エステルナトリウム	クロラムフェニコール
	ホスアプレピタント	アプレピタント
副作用減少	アセメタシン	インドメタシン
	インドメタシンファルネシル	インドメタシン
	イリノテカン	SN-38
作用持続化	エストラジオール安息香酸エステル	エストラジオール
	テガフル	フルオロウラシル
標的組織への選択性の向上	ドキシフルリジン	フルオロウラシル
	カペシタビン	フルオロウラシル
	レボドパ	ドパミン
経口投与可能（分解抑制）	エリスロマイシンエチルコハク酸エステル	エリスロマイシン
	エチニルエストラジオール	エストラジオール
	メチルテストステロン	テストステロン

・5-FUのプロドラッグ

テガフルは、CYP2A6により徐々に代謝されることで持続的な効果を発現する。



ドキシフルリジンは、腫瘍組織で活性の高いピリミジンヌクレオシドホスホリラーゼによって活性体形のフルオロウラシルに変換されて腫瘍増殖抑制作用を示す。



2) アンテドラッグ

アンテドラッグとは、化学的修飾により作用が増強された局所製剤で、投与部位で活性を示し、体内に入ると速やかに代謝されて不活化する医薬品のことである。

薬効	アンテドラッグ
抗炎症作用	ヒドロコルチゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル
	プレドニゾン吉草酸エステル酢酸エステル
	ヒドロコルチゾン酪酸エステル
活性型ビタミン D ₃ 誘導體	マキサカルシトール
	タカルシトール
	カルシポトリオール
抗アレルギー作用	フルチカゾンプロピオン酸エステル
局所麻酔作用	プロカイン

4 代謝酵素の阻害と誘導

① 化学物質によるシトクロム P450 の誘導

代謝酵素を誘導する薬物のほとんどは、細胞膜を通過した後、細胞内に存在する核内受容体（核内レセプター）に結合する。その結果、薬物代謝酵素タンパク質が生合成される。

代謝誘導を受けた酵素により代謝される薬物は、代謝が促進され**血中薬物濃度が低下**するため、**作用が減弱**する。

代謝誘導を起こす主な薬物
PPI（オメプラゾールなど）
喫煙（CYP1A2）
リファンピシン
カルバマゼピン
フェニトイン
フェノバルビタール
セイヨウオトギリソウ（セントジョーンズワート）

※CYP 以外にも UDP-グルクロン酸転移酵素など抱合反応に関与する酵素も誘導する薬物が存在する。

代謝誘導を起こす主な薬物「カーとフェリーを誘導せい」

カー：カルバマゼピン、**フェ**：フェノバルビタール、**リー**：リファンピシン、**を**：オメプラゾール、**誘導**：代謝誘導、**せい**：セイヨウオトギリソウ

② 化学物質によるシトクロム P450 の阻害

代謝酵素を阻害する機構には、競合的阻害や CYP の不活性化がある。

代謝阻害を受けた酵素により代謝される薬物は、代謝が阻害され血中薬物濃度が増加するため、作用が増強する。

代謝阻害を起こす主な薬物
ニューキノロン系抗菌薬（ノルフロキサシンなど）
マクロライド系抗生物質（エリスロマイシンなど）
PPI（オメプラゾールなど）
シメチジン
アゾール系抗真菌薬（イトラコナゾールなど）
HIV プロテアーゼ阻害薬（リトナビルなど）
グレープフルーツジュース
（小腸上皮細胞の CYP3A4 を不可逆的阻害）

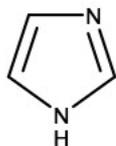
代謝阻害を起こす主な薬物「ニューエリアしおどめ」

ニュー：ニューキノロン系、エリ：エリスロマイシン、ア：アゾール系
シ：シメチジン、お：オメプラゾール、どめ：代謝阻害

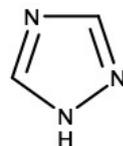
【阻害機構】

- ・ 同じ分子種のシトクロム P450 で代謝される薬物を併用した場合の競合的阻害
 - ・ シトクロム P450 のヘム鉄に結合し、シトクロム P450 を不活性化させることによる阻害
- マクロライド系抗生物質のエリスロマイシンは CYP のヘム鉄に共有結合し、CYP の活性を不可逆的に阻害する。

構造中にイミダゾール骨格をもつシメチジンやトリアゾール骨格をもつアゾール系抗真菌薬（イトラコナゾール）は CYP のヘム鉄に配位結合し、CYP の活性を可逆的に阻害する。



イミダゾール



トリアゾール

ヘム鉄に結合して阻害する薬物「不況のマック、シメジを配るナゾ」

不：不可逆的阻害、況：共有結合、マック：マクロライド系、
配：配位結合、シメジ：シメチジン、ナゾ：アゾール系抗真菌薬（～ナゾール）

5 遺伝的多型による薬物代謝の影響

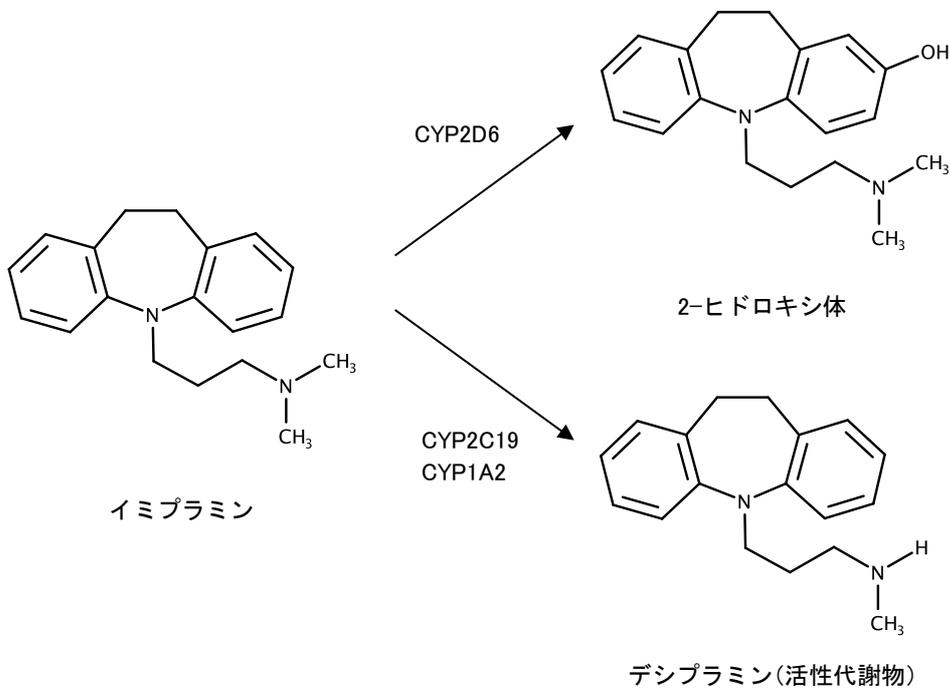
遺伝的多型とは、遺伝子を構成している DNA の配列の個体差（個人差、人種差）であり、集団の 1%以上の頻度であるものと定義されている。

- EM (extensive metabolizer) : 代謝の速やかな人 (正常)
- PM (poor metabolizer) : 代謝の遅い人 (欠損又は低活性)

以下、代表的な代謝酵素の遺伝的多型の頻度である。

酵素		割合	PM の場合
P450	CYP2D6	日本人 : PM 約 0.7% 白人 : PM 約 7~10%	イミプラミン (中枢神経障害)
	CYP2C19	日本人 : PM 約 20% 白人 : PM 約 2~5%	クロピトグレール (作用減弱)
N-アセチル基転移酵素 (NAT)		日本人 : PM 約 10% 白人 : PM 約 50~60%	イソニアジド (末梢神経炎)
アルデヒド脱水素酵素		日本人 : PM 約 40% 白人 : PM まれ	エタノール (二日酔い)
UGT1A1		日本人 : PM 約 15% 白人 : PM 約 11%	イリノテカン (好中球減少)

・イミプラミンの代謝





V.排泄

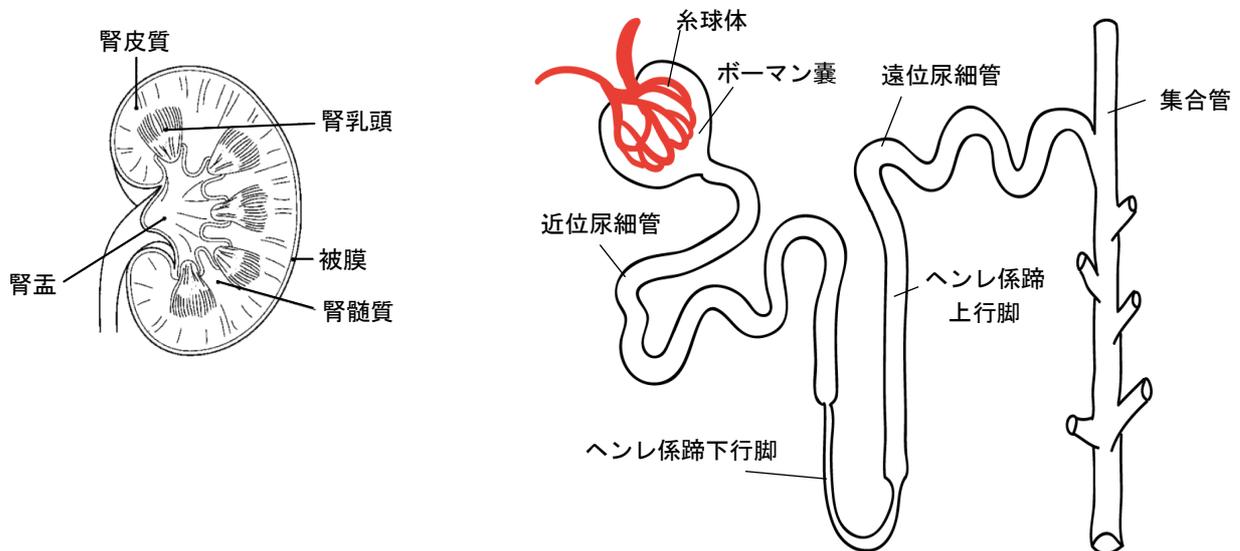
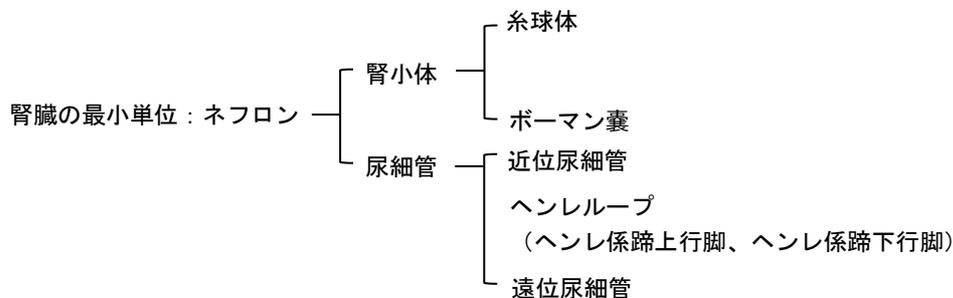


1 薬物の排泄

体内の薬物の消失は、代謝及び未変化体の排泄により行われる。薬物の排泄は、主に尿中排泄（腎排泄）により行われる。また、胆汁中排泄も重要な排泄経路の1つであり、その他に、唾液中排泄、乳汁中排泄、呼気中排泄などがある。

1) 腎の構造

腎臓の最小単位をネフロンという。ネフロンは左右の腎臓にそれぞれ約100万個存在しており、腎小体と尿細管からなる。腎小体は、糸球体とボーマン嚢からなり、尿細管は糸球体に近い方から近位尿細管、ヘンレ係蹄、遠位尿細管とよばれる。



成人の腎血漿流量は500~650 mL/minであり、約20%が糸球体でろ過(100~130 mL/min)され原尿となり、近位尿細管、ヘンレ係蹄、遠位尿細管及び集合管へ流れる。原尿のうち、約70%は近位尿細管で、残りは遠位尿細管で再吸収され、最終的には原尿の約1%に相当する1~1.5 Lが1日の尿量となる。

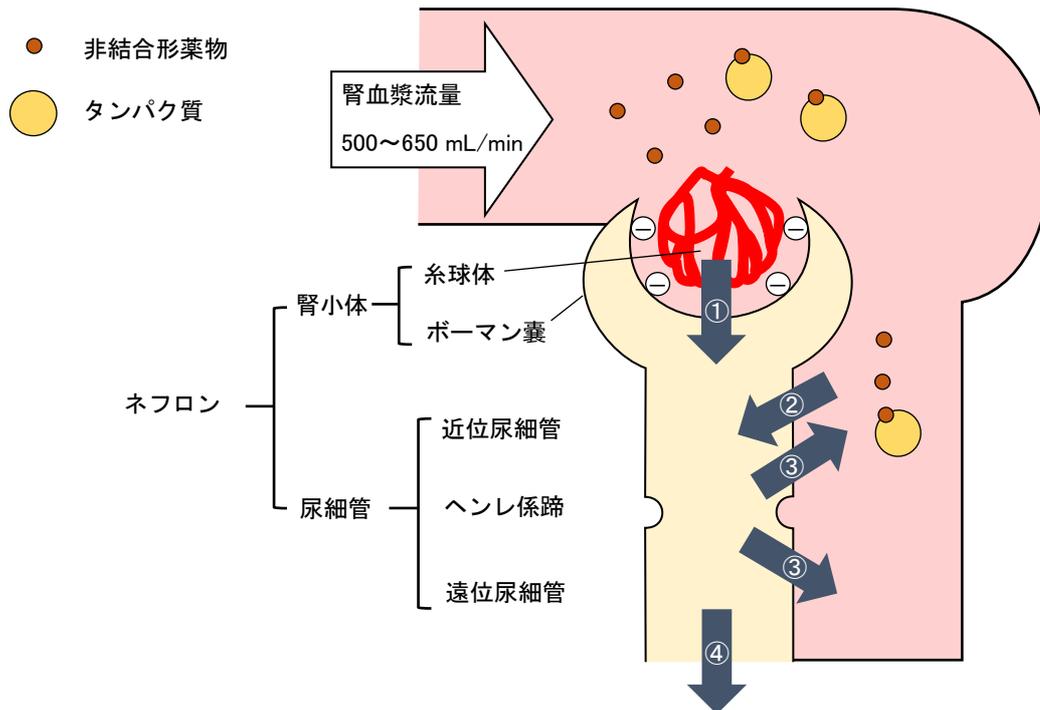
多くの薬物は、糸球体でろ過され、近位尿細管で分泌を受け、遠位尿細管で再吸収される。

2 薬物の尿中排泄機構

腎臓において薬物は、①糸球体ろ過、②尿細管分泌、③尿細管再吸収を受ける。このことから、腎臓における薬物の尿中排泄量は、下記に式より求めることができる。

尿中排泄量 = 糸球体ろ過量 + 尿細管分泌量 - 尿細管再吸収量

(4) (1) (2) (3)



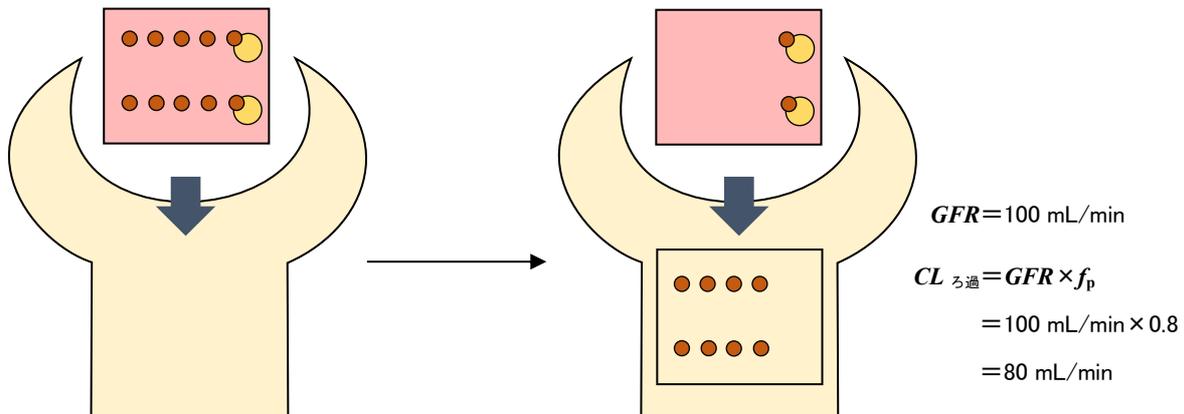
1) 糸球体ろ過

糸球体ろ過とは、血漿中に含まれる薬物などが、糸球体毛細血管内からボーマン嚢へとろ過される現象のことである。通常、成人の糸球体ろ過速度(*GFR*)は 100~130 mL/min である。

・糸球体ろ過の特徴

- ① 加圧ろ過のため、糸球体毛細血管内圧がボーマン嚢内圧より高い
- ② 糸球体の基底膜は陰性に帯電しているため、カチオン性薬物はアニオン性薬物に比べてろ過されやすい
- ③ 高分子はほとんどろ過されないため、ろ過クリアランス（薬物がろ過により除去された血漿の容積）は以下のように求めることができる

$$\text{ろ過クリアランス} (CL_{\text{ろ過}}) = GFR \times f_p$$



2) 尿細管分泌

尿細管分泌とは、血管側から尿細管側への薬物移行過程のことである。

近位尿細管上皮細胞は、小腸上皮細胞と類似しており、尿細管腔側が刷子縁膜、血管側が側底膜となっている。

・尿細管分泌の特徴

- ① 様々なトランスポーターが分泌に関与
 - 有機アニオントランスポーター(OAT)：酸性薬物の分泌
 - 有機カチオントランスポーター(OCT)：塩基性薬物の分泌
 - P糖タンパク質：抗悪性腫瘍薬や免疫抑制薬などの分泌
- ② 担体輸送のため、飽和現象が見られる
- ③ 同じトランスポーターにより輸送される薬物が存在する場合、競合阻害が起きる

・尿細管分泌を受ける薬物

有機アニオントランスポーター	有機カチオントランスポーター	P糖タンパク質
メトトレキサート	シメチジン	ジゴキシシン
パラアミノ馬尿酸	プロカインアミド	キニジン
プロベネシド	シスプラチン	ベラパミル
β-ラクタム系（ペニシリン）	バレニクリン	ニフェジピン
サリチル酸	ネオスチグミン	シクロスポリン
インドメタシン	キニーネ	タクロリムス

3) 尿細管再吸収

尿細管再吸収とは、尿細管側から血管側への物質の移行過程のことである。

近位尿細管では、トランスポーターを介した再吸収が行われ、遠位尿細管では、単純拡散により再吸収が行われる。

・尿細管再吸収の特徴

- | |
|--------------------------------------|
| ① ほとんどの薬物が遠位尿細管から単純拡散により再吸収される |
| ② 生体に必要なグルコースやアミノ酸は近位尿細管から能動的に再吸収される |

遠位尿細管からの再吸収は単純拡散により再吸収されるため、pH 分配仮説が成立する。そのため、尿の pH を変化させる薬物により尿細管再吸収は影響を受ける。

	尿の pH を下げる薬物 (塩化アンモニウム アスコルビン酸)	尿の pH を上げる薬物 (炭酸水素ナトリウム アセタゾラミド)
弱酸性薬物の再吸収	増加	低下
弱塩基性の再吸収	低下	増加

3 腎クリアランス

1) 腎クリアランス

腎クリアランス (CL_r) とは、腎臓が血漿中から物質を除去する能力であり、単位時間あたりに物質が完全に除去された血漿の容積 (mL/min) となる。

腎クリアランスは、薬物の尿中排泄速度 (dX_u/dt) と血漿中薬物濃度 (C) を用いて以下の式で求めることができる。

$$\frac{dX_u}{dt} = CL_r \cdot C$$

また、尿中排泄速度は、尿中薬物濃度 (U) と単位時間あたりの尿量 (V) の積で表すことができる。

$$\frac{dX_u}{dt} = U \cdot V$$

上記の式より、腎クリアランスは、以下の式で求めることができる。

$$CL_r = \frac{U \cdot V}{C}$$

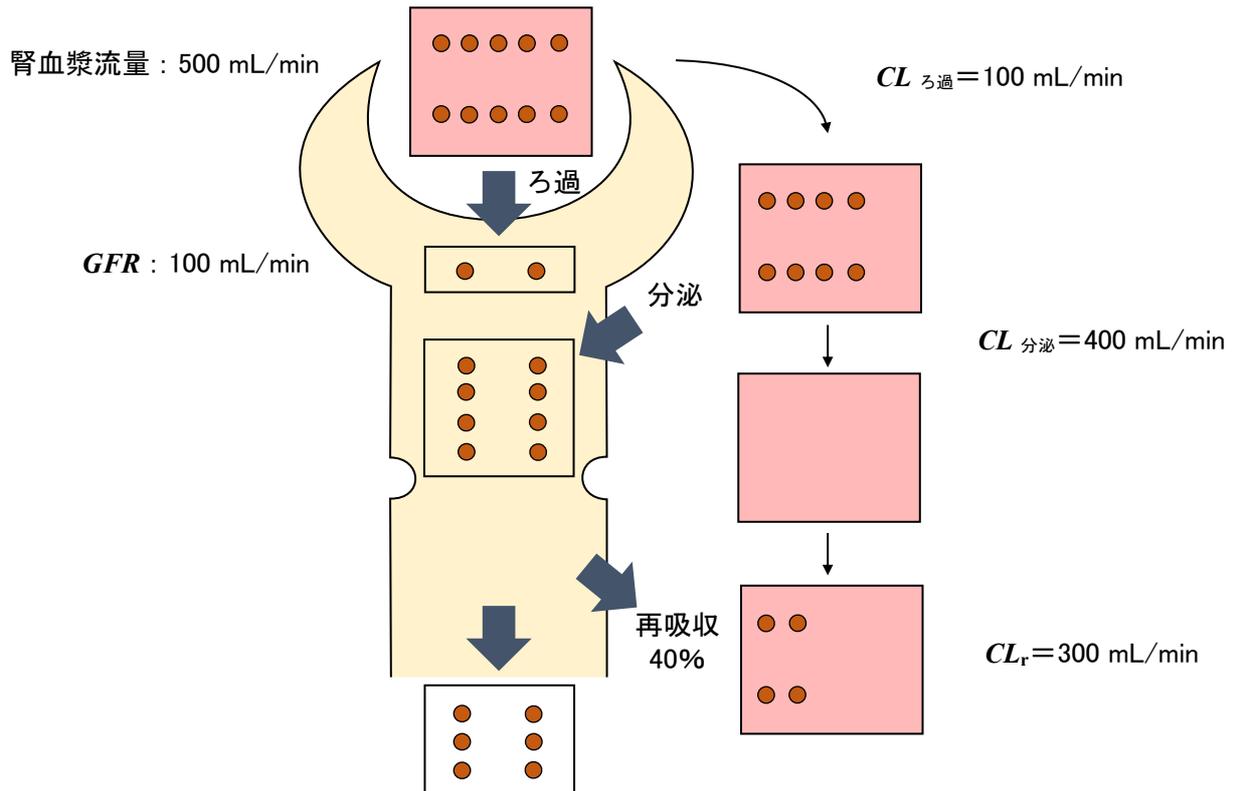
2) 腎クリアランスの算出法

薬物の腎排泄機構は、糸球体ろ過、尿細管分泌、尿細管再吸収の3つの過程から成るため、以下の式で求めることができる。また、再吸収は受動的であるため、再吸収率 (R) は一定の割合をとる。

腎クリアランス = (ろ過クリアランス + 分泌クリアランス) × (1 - 再吸収率)

$$CL_r = (GFR \cdot f_p + CL_{分泌}) \cdot (1 - R)$$

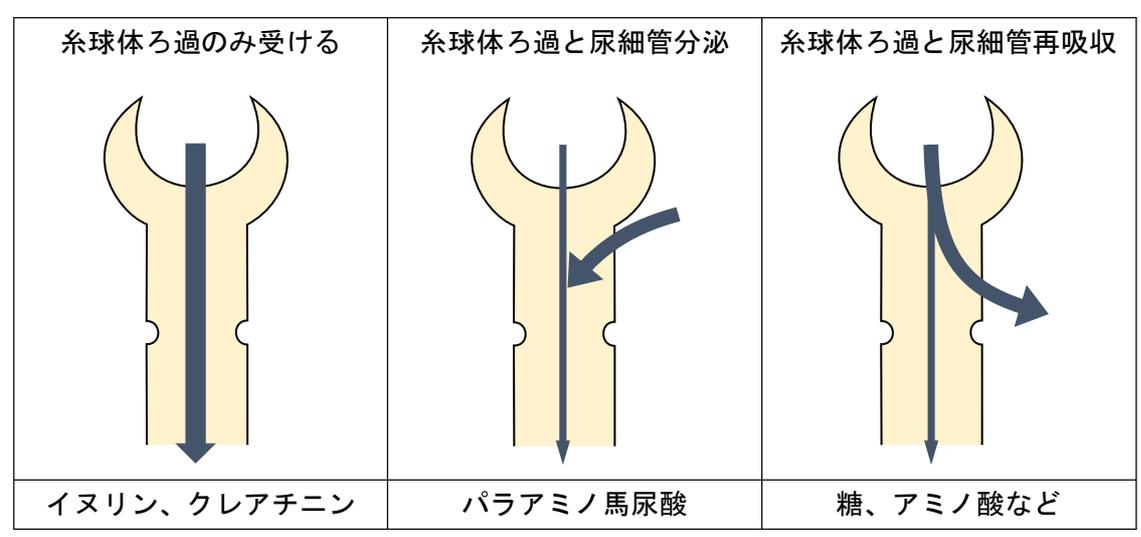
・腎クリアランスの考え方



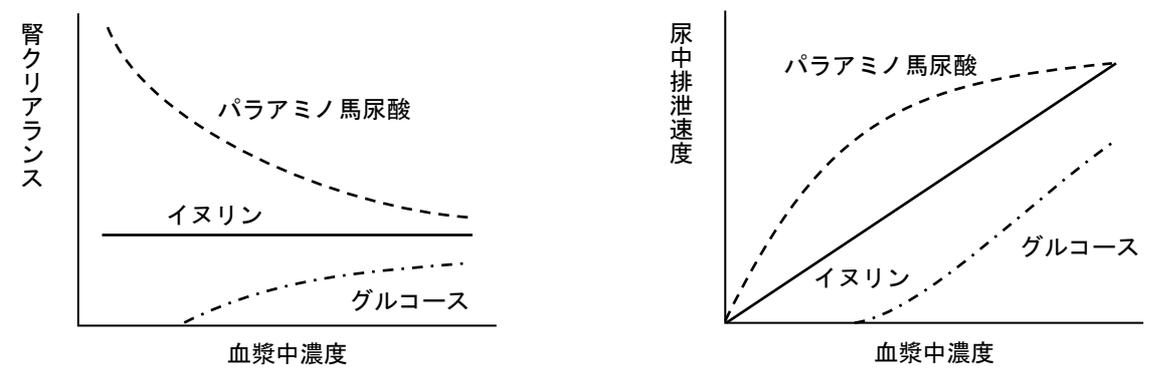
4 腎機能の指標

1) 薬物の排泄パターン

腎排泄のパターンは、薬物により異なる。以下、代表的な薬物の排泄パターンである。

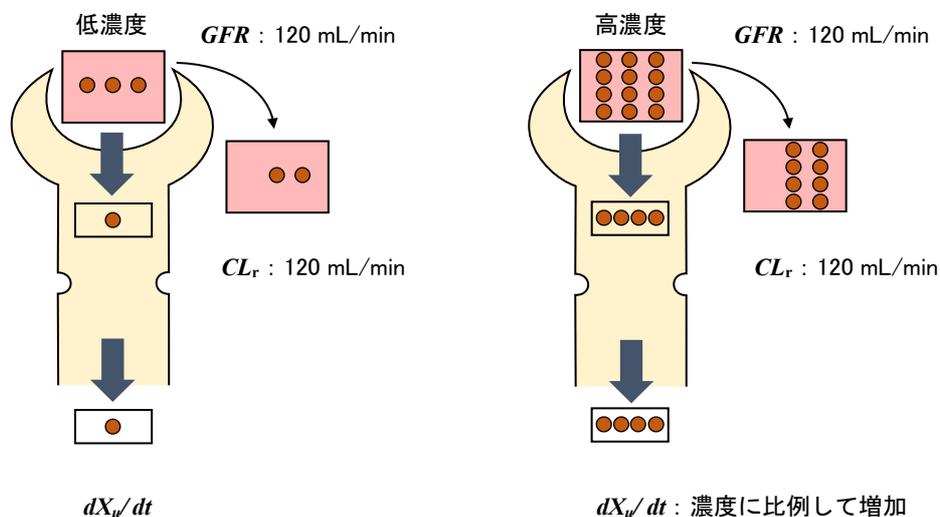


・代表的な薬物の血漿中濃度と腎クリアランス及び尿中排泄速度の関係

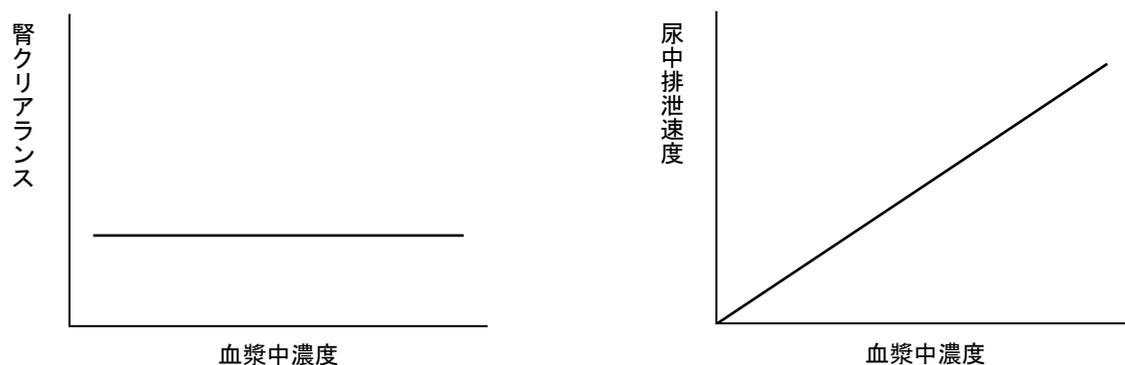


2) イヌリン、クレアチニン

イヌリン、クレアチニンは血漿タンパク質と結合せず、糸球体ろ過のみにより血漿中から除去されるため、腎クリアランスは糸球体ろ過速度(GFR)に相当する。イヌリンの血漿中濃度が上昇すると、腎クリアランスは一定であり、尿中排泄速度は濃度に比例して増加する。



・イヌリンの血漿中濃度と腎クリアランス及び尿中排泄速度の関係



(1) クレアチンクリアランス

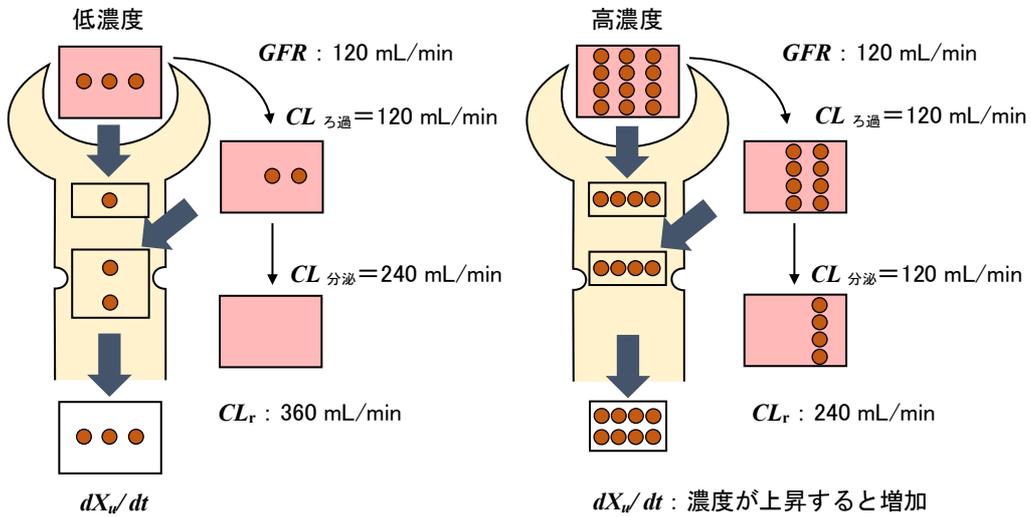
クレアチンは内因性（筋肉内で生合成）であり、クレアチニンのクリアランスが腎機能検査に用いられることが多い。

血清クレアチニン濃度(S_{cr})が定常状態のとき、Cockcroft-Gault 式を用いて、からクレアチンクリアランス (CL_{cr}) を推定することができる。

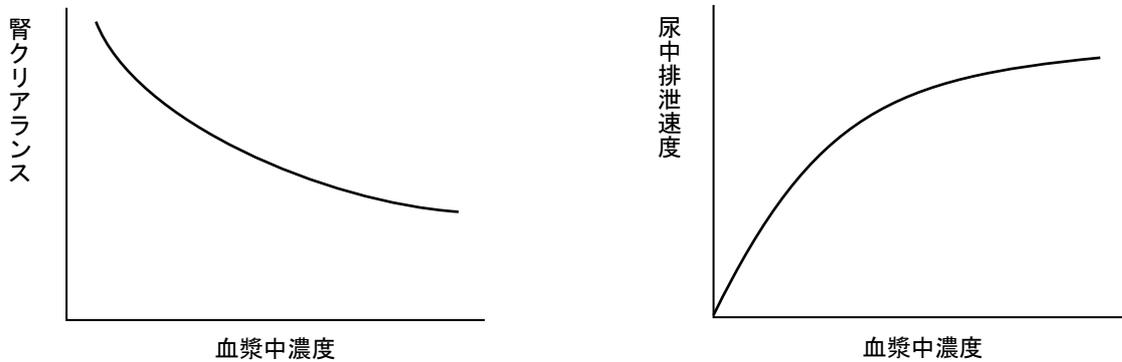
$$CL_{cr}(\text{mL/min}) = \frac{(140 - \text{年齢}) \times \text{体重}(\text{kg})}{72 \times S_{cr}(\text{mg/dL})} \quad (\times 0.85 : \text{女性の場合})$$

3) パラアミノ馬尿酸

パラアミノ馬尿酸は糸球体ろ過と尿細管分泌により排泄される。パラアミノ馬尿酸の血漿中濃度が上昇すると、飽和により腎クリアランスは減少し、尿中排泄速度は増加する。パラアミノ馬尿酸のほか、フェノールスルホンフタレインが効率よく尿細管分泌を受けるため、腎機能検査薬に用いられる。

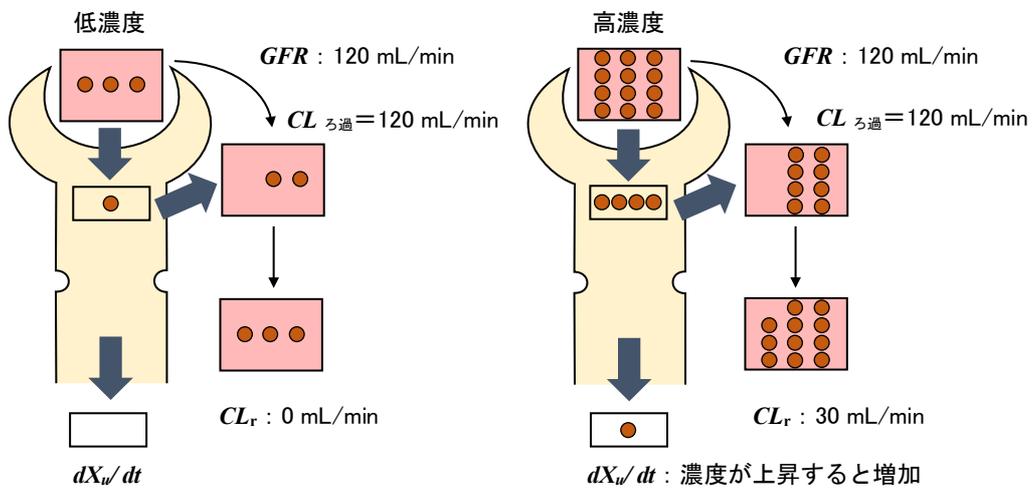


・パラアミノ馬尿酸の血漿中濃度と腎クリアランス及び尿中排泄速度の関係

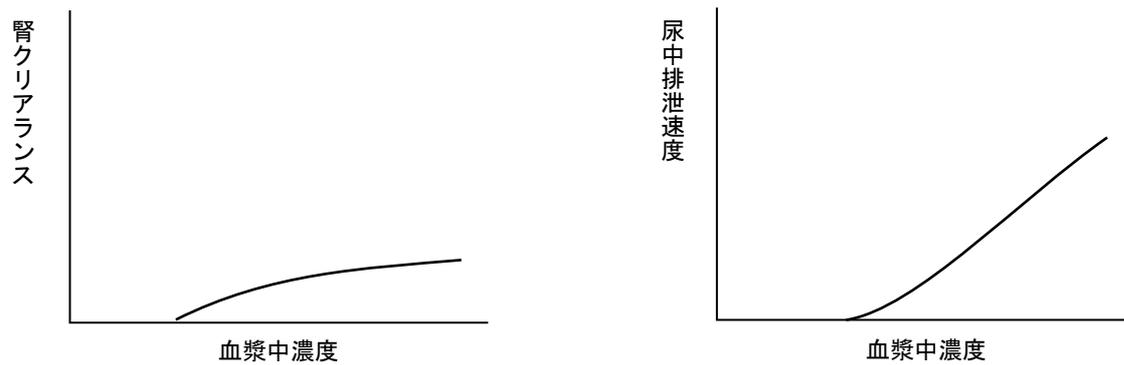


4) グルコース

グルコースは糸球体ろ過と尿細管再吸収を受ける。グルコースの血漿中濃度が上昇すると、飽和により腎クリアランスは増加し、尿中排泄速度も増加する。

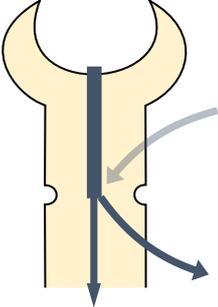
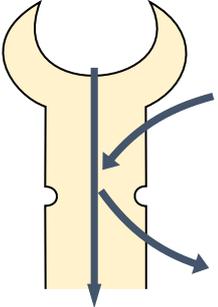
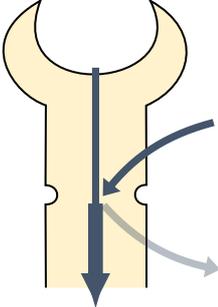


・グルコースの血漿中濃度と腎クリアランス及び尿中排泄速度の関係



5) クリアランス比

糸球体ろ過クリアランス ($GFR \cdot f_p$) に対する腎クリアランス (CL_r) の比をクリアランス比 (CR_r) とい、クリアランス比から腎排泄機構 (分泌、再吸収) に関する情報を得ることができる。

$CR_r < 1$	$CR_r = 1$	$CR_r > 1$
		
再吸収が関与 (分泌は不明)	分泌と再吸収が関与しない 又は、分泌と再吸収が同等	分泌が関与 (再吸収は不明)

5 腎排泄型薬物

薬物の消失は主に肝代謝と腎排泄により行われている。腎排泄率については、尿中の未変化体量より確認することができ、その値が 70% 以上の場合、腎排泄型 (腎消失型) 薬物といわれる。腎排泄型薬物を腎機能の低下している患者に投与する場合、投与量の減量や中止等を検討する必要がある。

・腎機能低下の患者で注意が必要な医薬品

分類	医薬品名	
抗炎症薬	ジクロフェナク、ロキソプロフェン、チアラミド	
神経障害性疼痛治療薬	プレガバリン、ミロガバリン	
強心配糖体	ジゴキシン	
抗不整脈薬	ジソピラミド、ピルシカイニド、シベンゾリン、アテノロール	
糖尿病治療薬	メトホルミン、グリメピリド、グリクラジド、ナテグリニド、ピオグリタゾン、ボグリボース、シタグリプチン (DPP-4 阻害薬でもリナグリプチンは用量調節不要！)	
抗凝固薬	ダビガトラン、エドキサパン、アピキサパン、リバーロキサパン	
抗アレルギー薬	セチリジン、レボセチリジン	
H ₂ 受容体遮断薬	ファモチジン、シメチジン、ラニチジン	
抗 菌 薬	ペニシリン系	ピペラシリン
	セフェム系	セファゾリン
	カルバペネム系	メロペネム
	グリコペプチド系	バンコマイシン、テイコブラニン (初期投与 3 日目までは腎機能正常者と等しい投与量)
	アミノグリコシド系	アルベカシン、ゲンタマイシン
	ニューキノロン系	レボフロキサシン
抗真菌薬	アムホテリシン B	
抗躁病治療薬	リチウム	
抗ウイルス薬	アシクロビル、バラシクロビル	
抗悪性腫瘍薬	メトトレキサート、シスプラチン、カルボプラチン、オキサリプラチン	
造影剤	イオパミドール (ヨード造影剤)、ガドテル酸メグルミン (ガドリニウム造影剤)	

「リッチな外人ウィル・スミス、チリ人メイドとHな不正で炎上。謹慎中、テキーラガバ飲み事故って死す。」

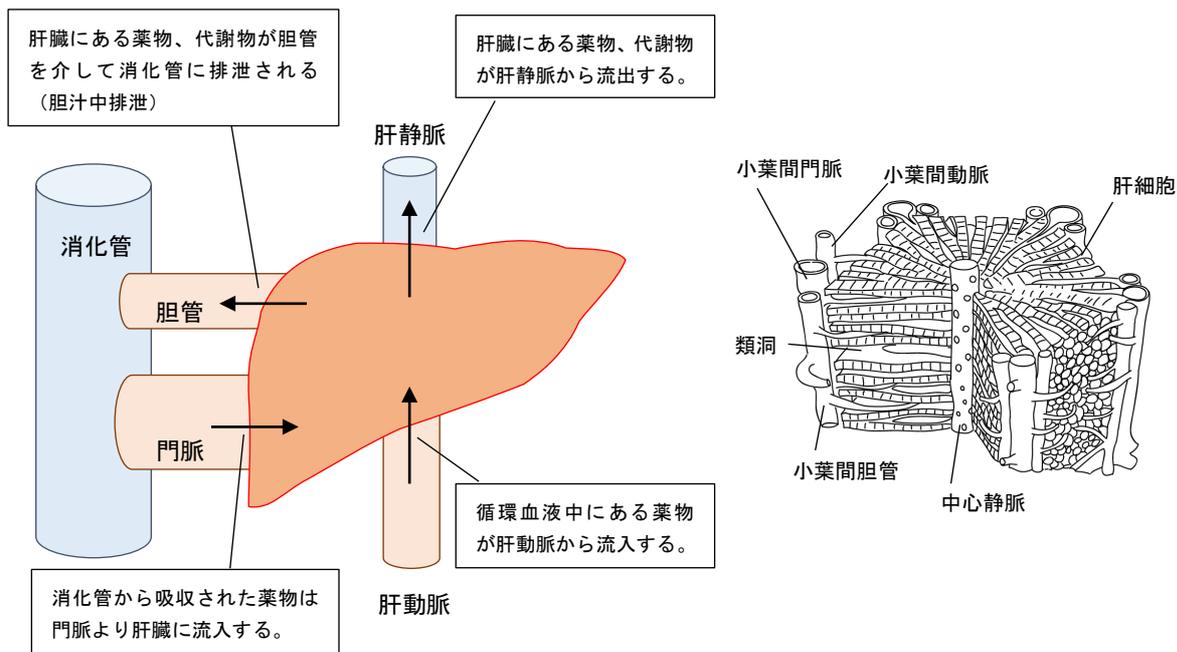
リッチ：リチウム、外：ガドリニウム製剤、イオパミドール、人：腎障害、ウィル・ス：抗ウイルス薬、チリ人：セチリジン、メイド：メトトレキサート、と：糖尿病薬、H：H₂ブロッカー、不正：抗不整脈薬、炎上：抗炎症薬、謹：抗菌薬、慎：抗真菌薬、テキーラ：ダビガトランエテキシラート、ガバ：プレガバリン、事故：ジゴキシン、死す：シスプラチン

6 胆汁中排泄と腸肝循環

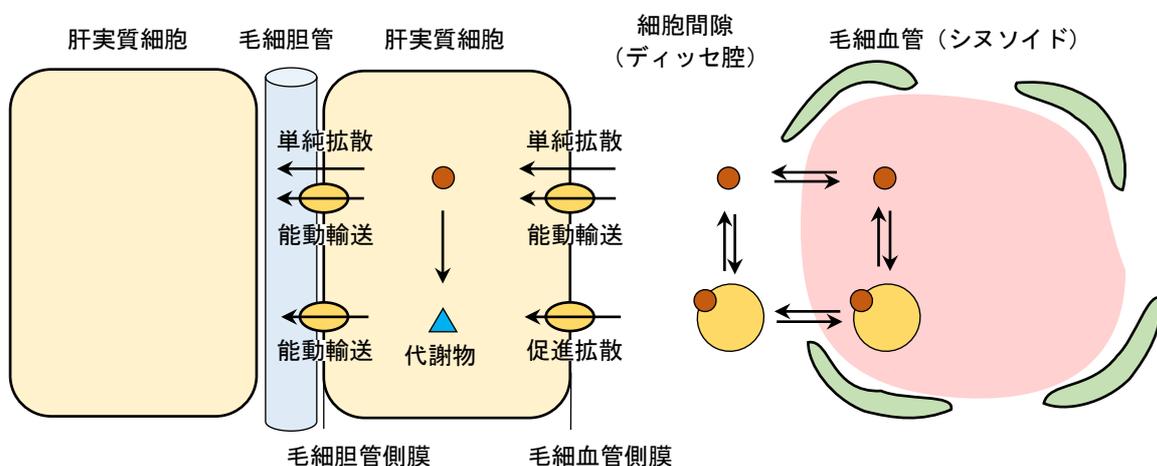
1) 胆汁中排泄

肝での薬物消失は、薬物代謝及び未変化体薬物の胆汁中排泄による。代謝を受けた薬物は、一般に尿中に排泄されるが、胆汁中に排泄される場合もある。胆汁中に排泄された薬物は一時的に胆のうに蓄えられ、その後総胆管を経て十二指腸内に分泌される。

<肝臓における薬物、代謝物の動き>



肝臓への薬物の流入には、門脈系と肝動脈系がある。肝臓の毛細血管の内皮細胞は不連続内皮をしており、細胞間隙が広いので、タンパク質に結合している薬物も細胞間隙（ディッセ腔）に移行し、肝細胞近傍まで到達することができる。ディッセ腔に到達した薬物は、受動拡散、能動輸送、促進拡散などにより毛細血管側膜を通過する。また、肝細胞に流入した薬物は胆汁酸と共に、毛細胆管側に存在する様々なトランスポーターにより肝細胞の間に存在する毛細胆管に排泄される。胆汁酸中に排泄されやすい物質は、分子量が大きく（500～1500程度）、極性が高い。



2) 胆汁中排泄に関わるトランスポーター

毛細血管側膜上及び毛細胆管側膜上には様々なトランスポーターが存在しており、薬物の肝細胞への流入や、毛細胆管への排泄に関与している。

<毛細血管側膜上のトランスポーターと基質>

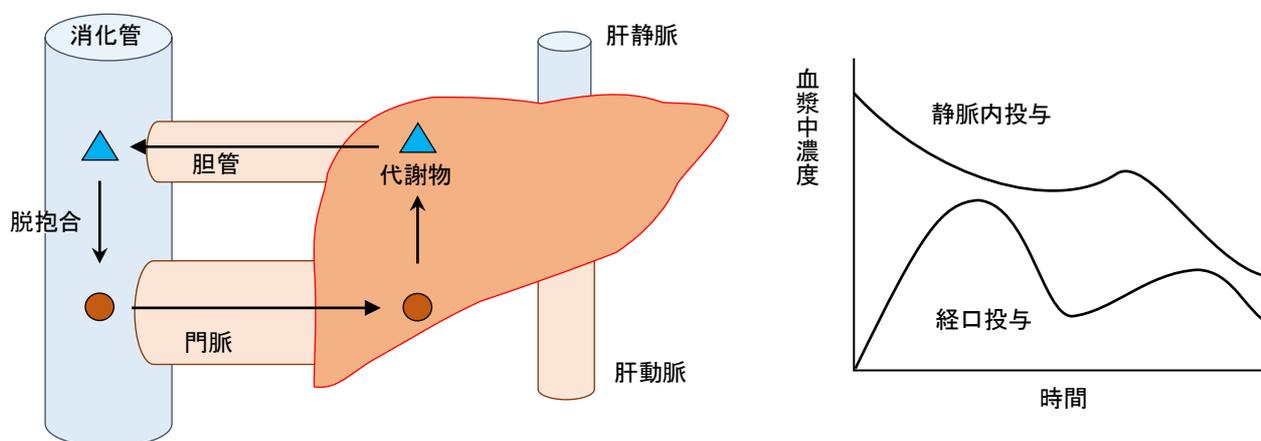
担体	基質
OATP	プラバスタチン、ロスバスタチン、メトトレキサート、インドシアニグリン(肝機能検査薬)など
OCT1	アマンタジン、シメチジン、メトホルミンなど

<毛細胆管側膜上のトランスポーターと基質>

担体	基質
P-糖タンパク質	イリノテカン、パクリタキセル、ベラパミル、ジゴキシンなど
BCRP	イリノテカン、ロスバスタチンなど
MRP2	プラバスタチン、メトトレキサートなど

3) 腸肝循環

胆汁中に排泄された物質が、小腸より再び吸収されることを腸肝循環という。肝で抱合代謝(グルクロン酸抱合など)を受けた薬物が胆汁中に排泄され、小腸の β -グルクロニダーゼにより加水分解され、再び未変化体として小腸により吸収される。腸肝循環の影響により、経口投与後の血中濃度において、ピークが二峰性(二相性)を示すことがある。腸肝循環を受けやすい薬物として、ジゴキシン、プラバスタチン、インドメタシン、モルヒネなどがある。



腸肝循環を受ける薬物の血中半減期は、抗菌薬の内服や疾病(胆管閉塞)により影響を受ける。抗菌薬を内服すると、腸内細菌が減少し、代謝物の脱抱合ができなくなるため、血中半減期は短縮する。一方、胆管閉塞が起こると、薬物は胆汁排泄されなくなるため、血中半減期は延長する。



VI.相互作用



1 薬物動態学的相互作用

薬物動態学的相互作用とは、吸収、分布、代謝、排泄が他の薬物により影響を受け、血中濃度が変動することによって過剰な効果の発現や効果の減弱が起こることである。

2 吸収過程における相互作用

1) キレート形成

2価以上の金属イオンと難溶性のキレートを形成することにより、**吸収が低下し、作用が減弱する**。吸収の低下を防ぐために、一方の**服用時間をずらす**（2～3時間ほど）ことで**併用可能**となる。

薬物 A	薬物 B
テトラサイクリン系抗菌薬（ミノサイクリン塩酸塩） ニューキノロン系抗菌薬（ノルフロキサシン） ビスホスホネート製剤（アレンドロン酸ナトリウム） ペニシラミン	金属カチオン 牛乳 (Ca^{2+})、鉄剤 (Fe^{2+})、 制酸剤 (Mg^{2+} 、 Al^{3+})
セフジニル	鉄剤
レボチロキシナトリウム水和物	スクラルファート水和物
ペニシラミン	酢酸亜鉛水和物

2) 吸着

吸着能を有する薬物と他の薬物が結合することにより消化管吸収が低下する。

薬物 A	薬物 B	相互作用
酸性(アニオン性)薬物 (ワルファリンカリウム) (プラバスタチンナトリウム)	陰イオン交換樹脂 (コレステラミン) (コレステミド)	陰イオン交換樹脂により、アニオン性薬物が吸着され 吸収が低下し、作用が減弱する
吸着炭	全ての薬物	吸着炭により、薬物が吸着され 吸収が低下し、作用が減弱する

3) 胃内 pH の上昇

pH の変動により、製剤の溶解性が低下することで、消化管吸収が低下する。

薬物 A	薬物 B	相互作用
ゲフィチニブ エルロチニブ イトラコナゾール アタザナビル硫酸塩 リルピピリン塩酸塩	H_2 受容体遮断薬 (シメチジン) プロトンポンプ阻害薬 (オメプラゾール)	胃内 pH が上昇することにより、溶解性が低下し、 吸収が低下し、作用が減弱する 。

難溶性の塩基性薬物「ゲイと縁のあった知人」

ゲ：ゲフィチニブ、イ：イトラコナゾール、縁：塩基性薬物、

あった：アタザナビル、知人：～チジン (H_2 受容体遮断薬)

4) 胃内容排泄速度(GER)の変化

薬物 A	薬物 B	相互作用
アセトアミノフェン	メトクロプラミド	薬物 B が GER を速くするため、薬物 A の吸収速度を増加する
	プロパンテリン	薬物 B が GER を遅くするため、薬物 A の吸収速度を低下する
リボフラビン	メトクロプラミド	薬物 B が GER を速くするため、担体が飽和し、薬物 A の吸収量は低下する
	プロパンテリン	薬物 B が GER を遅くするため、担体が飽和せず、薬物 A の吸収量は増加する
ジゴキシン	プロパンテリン	薬物 B が GER を遅くすることにより、薬物 A が胃に留まり溶解量が増加するため、吸収量は増加する

5) 腸内細菌の変化

抗菌薬の使用により、腸内細菌が減少すると吸収量に変化する場合がある。

薬物 A	薬物 B	相互作用
ジゴキシン	マクロライド系抗菌薬 (クラリスロマイシン)	腸内細菌叢への影響によりジゴキシンの不活化が抑制され、吸収が増加する

3 分布過程における相互作用

1) 血漿タンパク結合

血漿タンパクと結合しやすい薬物同士を併用すると、互いに競合して血漿タンパク置換が起こる。血漿タンパク置換が起きると、併用した両薬物の非結合型薬物濃度（遊離形薬物濃度）が増加し、作用部位への分布が起きやすくなるため、併用した両薬物の作用が増強する。

薬物 A	薬物 B	相互作用
ワルファリンカリウム	アスピリン インドメタシン	薬物 B との血漿タンパク結合の競合阻害が生じ、薬物 A の血漿タンパク非結合率が増加する

4 代謝過程における相互作用

代謝過程における相互作用は、代謝酵素の阻害作用と誘導作用がある。

代謝阻害を起こす薬物を併用することにより、同時に服用した薬物の代謝が低下し、血中濃度が増加(作用が増強)する。代謝誘導を起こす薬物を併用することにより、同時に服用した薬物の代謝が促進し、血中濃度が低下(作用が減弱)する。

また、シトクロム P450 による代謝において、同じ分子種により代謝を受ける薬物では、競合阻害により血中濃度が増加(作用が増強)することがある。

・シトクロム P450 の基質となる薬物

分子種	基質
CYP1A2	プロプラノロール、テオフィリン、チザニジン、イミプラミン
CYP2C9 (弱酸が多い)	フェニトイン、ワルファリン、トルブタミド、 非ステロイド性抗炎症薬 (イブプロフェン、ジクロフェナク、セレコキシブ)
CYP2C19	プロトンポンプ阻害薬 (オメプラゾール、ランソプラゾール)、 イミプラミン、クロピドグレル、ポリコナゾール、ジアゼパム
CYP2D6 (弱塩基が多い)	β遮断薬 (プロプラノロール、アテノロール、メトプロロール) 抗うつ薬 (イミプラミン、アミトリプチリン、ノルトリプチリン) 鎮咳薬 (コデイン、デキストロメトルファン)
CYP2E1	アルコール (エタノール、メタノール)、アセトアミノフェン
CYP3A4 (脂溶性薬物が多い)	Ca ⁺ チャネル遮断薬 (ベラパミル、ニフェジピン) 抗不整脈薬 (リドカイン、キニジン、アミオダロン、ジソピラミド) 免疫抑制薬 (シクロスポリン、タクロリムス、エベロリムス) 抗悪性腫瘍薬 (ビンクリスチン、ビンブラスチン、イマチニブ、ゲフィチニブ) 抗てんかん薬 (カルバマゼピン、ゾニサミド) 催眠薬 (トリアゾラム、プロチゾラム、ゾルピデム、ゾピクロン、スボレキサント) マクロライド系抗生物質 (エリスロマイシン、クラリストマイシン) アゾール系抗真菌薬 (イトラコナゾール) HIV プロテアーゼ阻害薬 (リトナビル、インジナビル) HMG-CoA 還元酵素阻害薬 (シンバスタチン、アトルバスタチン) ホスホジエステラーゼ阻害薬 (シロスタゾール、シルデナフィル)

「帝王の食事はいつも人参！ワッサンと豚肉増えても、グレて王子をボコリに行く
バットで打って、二度と声出ず死亡」

帝王：テオフィリン、いつも：CYP1A2、人参：チザニジン、

ワ：ワルファリン、サン：弱酸性医薬品、豚：トルブタミド、肉：CYP2C9、増え：フェニトイン、

グレて：クロピドグレル、王：オメプラゾール、子：ジアゼパム、

ボコリ：ポリコナゾール、に行く：CYP2C19

バット：β遮断薬、打つ：抗うつ薬、二度と：CYP2D6、声出：コデイン、死亡：塩基性医薬品

1) 薬物代謝酵素 P450 誘導による相互作用

リファンピシン、カルバマゼピン、フェニトイン、フェノバルビタール、セントジョーンズワートは、CYP2D6 を除くほぼ全ての CYP 分子種を誘導する。

分子種	主な P450(CYP) 阻害薬・阻害物質
CYP1A2	オメプラゾール、喫煙、フェノバルビタール、リファンピシン、フェニトイン、セントジョーンズワート、カルバマゼピン
CYP2C9	フェノバルビタール、リファンピシン、フェニトイン、セントジョーンズワート、カルバマゼピン
CYP2C19	フェノバルビタール、リファンピシン、フェニトイン、セントジョーンズワート、カルバマゼピン
CYP2E1	エタノール、フェノバルビタール、リファンピシン、フェニトイン、セントジョーンズワート、カルバマゼピン
CYP3A4	フェノバルビタール、リファンピシン、フェニトイン、セントジョーンズワート、カルバマゼピン

代謝誘導を起こす主な薬物「カーとフェリーを誘導せい」

カー：カルバマゼピン、フェ：フェノバルビタール、リー：リファンピシン、
を：オメプラゾール、誘導：代謝誘導、せい：セイヨウオトギリソウ

2) 薬物代謝酵素 P450 阻害による相互作用

分子種	主な P450(CYP) 阻害薬・阻害物質
CYP1A2	フルボキサミン、ニューキノロン系抗菌薬
CYP2C9	サルファ剤、5-FU
CYP2C19	オメプラゾール
CYP2D6	シメチジン、パロキセチン、クロルプロマジン、キニジン
CYP3A4	シメチジン アゾール系抗真菌薬（イトラコナゾール、ミコナゾール、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） HIV プロテアーゼ阻害薬（リトナビル、アタザナビル） グレープフルーツジュース※

※グレープフルーツに含まれるフラノクマリン誘導体が、小腸粘膜上の CYP3A4 を共有結合により不可逆的に阻害する。

代謝阻害を起こす主な薬物「ニューエリアしおどめ」

ニュー：ニューキノロン系、エリ：エリスロマイシン、ア：アゾール系
し：シメチジン、お：オメプラゾール、どめ：代謝阻害

3) その他の代謝酵素による相互作用

シトクロム P450 (CYP) 以外の代謝酵素でも、代謝阻害や代謝誘導が見られる。

・ CYP 以外で代謝阻害を示す薬物

酵素	阻害薬
キサンチンオキシダーゼ	アロプリノール、フェブキソスタット
モノアミンオキシダーゼ	セレギリン
ジヒドロピリミジンデヒドロゲナーゼ	5-プロモビニルウラシル

・ CYP 以外で代謝誘導を示す薬物

酵素	誘導薬
UDP-グルクロン酸転移酵素	カルバペネム系抗菌薬(メロペネム、パニペネム)

4) 代謝酵素による薬物相互作用を受ける代表的な医薬品

薬物 A	薬物 B	相互作用
シクロスポリン タクロリムス	セイヨウオトギリソウ (セントジョーンズワート)	薬物 B が CYP3A4 を誘導し、医薬品 A の血中濃度が低下する
タクロリムス	フェノバルビタール	薬物 B が CYP3A4 を誘導し、医薬品 A の血中濃度が低下する
テオフィリン チザニジン塩酸塩	リファンピシン 喫煙	薬物 B が CYP1A2 を誘導し、医薬品 A の血中濃度が低下する
バルプロ酸ナトリウム	カルバペネム系抗菌薬	薬物 B が UDP-グルクロン酸転移酵素を誘導し、医薬品 A の血中濃度が低下する
チザニジン塩酸塩	シプロフロキサシン塩酸塩	薬物 B が CYP1A2 を阻害し、医薬品 A の血中濃度が上昇する
ワルファリンカリウム	5-FU (カペシタビン)	薬物 B が CYP2C9 を阻害し、医薬品 A の血中濃度が上昇する
シロスタゾール	オメプラゾール	薬物 B が CYP2C19 を阻害し、医薬品 A の血中濃度が上昇する
イマチニブメシル酸塩	マクロライド系抗菌薬	薬物 B が CYP3A4 を阻害し、医薬品 A の血中濃度が上昇する
トリアゾラム スポレキサント ゾピクロン	イトラコナゾール	薬物 B が CYP3A4 を阻害し、医薬品 A の血中濃度が上昇する
メルカプトプリン水和物 テオフィリン	アロプリノール	薬物 B がキサンチンオキシダーゼを阻害し、医薬品 A の血中濃度が上昇する
メルカプトプリン水和物	フェブキソスタット	

5 排泄過程における相互作用

1) 尿細管分泌過程における相互作用

同じトランスポーターで排泄される薬物どうしの併用で、尿細管分泌の競合阻害が起こる。

輸送系	薬物 A	薬物 B	相互作用
有機アニオン輸送系	プロベネシド	ペニシリン系抗生物質 メトトレキサート	排泄に関与するトランスポーターが競合阻害されることにより、排泄が低下し、血中濃度が増加する
有機カチオン輸送系	シメチジン シスプラチン	プロカインアミド バレニクリン	

2) 尿細管再吸収過程における相互作用

尿の pH が変化する薬物により尿細管再吸収過程に相互作用が引き起こされることがある。

薬物 A	薬物 B	相互作用
尿の pH を下げる薬物 (アスコルビン酸 塩化アンモニウム)	サリチル酸 フェノバルビタール	薬物 B の分子形が増加し、尿細管での再吸収が増加するため、排泄が低下(血中濃度が増加)する
	メタンフェタミン	薬物 B の分子形が低下し、尿細管での再吸収が低下するため、排泄が増加(血中濃度が低下)する
尿の pH を上げる薬物 (炭酸水素ナトリウム アセタゾラミド)	サリチル酸 フェノバルビタール	薬物 B の分子形が低下し、尿細管での再吸収が低下するため、排泄が増加(血中濃度が低下)する
	メタンフェタミン	薬物 B の分子形が増加し、尿細管での再吸収が増加するため、排泄が低下(血中濃度が増加)する

2) 肝細胞への取り込み

シクロスポリンは肝取り込み及び胆汁排泄過程において薬物トランスポーターを阻害するため、様々な医薬品と相互作用を引き起こす。

薬物 A	薬物 B	相互作用
プラバスタチン ピタバスタチン ロスバスタチン	シクロスポリン	薬物 B が肝取り込み及び胆汁排泄トランスポーターを阻害するため、薬物 A の血中濃度が上昇する

6 P-糖タンパク質による相互作用

P-糖タンパク質は、脳の毛細血管内皮細胞の血液側細胞膜、肝細胞の胆管側膜状、近位尿細管、胎盤などに発現しており、薬物の生体内からの排出機構に関与する。

P-糖タンパク質に輸送される薬物は、吸収、分布、排泄過程により相互作用が起こる可能性があり、競合阻害が起きた場合、吸収は増加する。

P-糖タンパク質の基質となる代表的な薬物として、ベラパミル、ニフェジピン、ビンブラスチン、ビンクリスチン、シクロスポリン、タクロリムス、フェキソフェナジン、ジゴキシシン、キニジン、ダビガトランエテキシラートなどがある。

薬物 A	薬物 B	相互作用
ダビガトランエテキシラート メタンスルホン酸塩 リバーロキサバン アピキサバン エドキサバン	イトラコナゾール (P-糖タンパク質阻害薬)	小腸の刷子縁膜に発現している P-糖タンパク質が阻害されるため、薬物 A の吸収が増加する
P-糖タンパク質の基質となる薬物	P-糖タンパク質の基質となる薬物	<p><吸収過程：小腸上皮細胞> 小腸の刷子縁膜における P-糖タンパク質が競合阻害されるため、薬物 A あるいは薬物 B の消化管吸収が増加する。</p> <p><分布過程：血液脳関門> 血液脳関門における P-糖タンパク質が競合阻害されるため、薬物 A あるいは薬物 B の脳内移行が増加する。</p> <p><排泄過程：近位尿細管> 近位尿細管の刷子縁膜における P-糖タンパク質が競合阻害されるため、薬物 A あるいは薬物 B の尿細管分泌が抑制するため、尿中排泄は低下する。</p>

まずは YAKUZERO を体験!

ホームページの「プレミアムコース」のタグがついていない動画はサンプルとして無料視聴することができます。

※サンプル動画は YouTube のサービスを利用しているため、本申し込み後の有料プランとは動画の品質等が異なります。

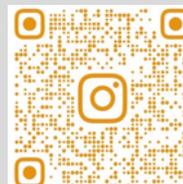
YAKUZERO ホームページへの

アクセスはコチラ

<https://yakuzero.com>



Youtube や SNS も、是非ご利用ください!



各プラン 料金表

コース	開講日	受講料		
		3月10日までの申込	4月15日までの申込	4月16日以降の申込
自宅で通学コース	5月7日~	275,000円 (税抜 250,000円)	385,000円(税抜 350,000円)	
オンライン授業コース	入金後即日		77,000円 (税抜 70,000円) 2回目以降は 55,000円	99,000円 (税抜 90,000円) 2回目以降は 55,000円

国家試験の相談等は、以下のメールアドレスまたは電話番号にご連絡いただければ対応させていただきます!

Mail : h.s.info@yakuzero.co.jp

TEL : 06-7172-6478

携帯 : 080-3795-3104

担当講師 : 波部 賢志 (はべ さとし)

連絡の際に、「安田女子大学の5年生です!」とお願いいただくとスムーズにお繋ぎできます。

お気軽にご連絡ください!