

# Basic Principles (薬理学総論)

## 1、ヘルシンキ宣言と臨床試験実施の統一基準 (国際医師会)

1964年：ヘルシンキ宣言：ヒトを対象とするすべての臨床試験の倫理的規範を定める。

1995年：医薬品規制ハーモナイゼーション国際会議（横浜）、日米欧は臨床試験の統一基準の合意。

1998年から新GCPの本格的実施。

1) Good Clinical Practice (GCP)、2) 文書によるインフォームドコンセント、3) 治験審査委員会

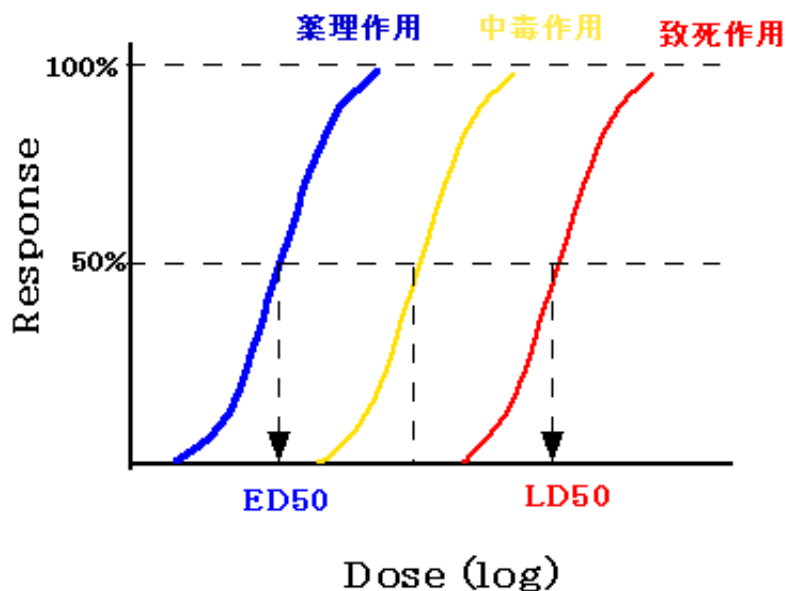
## 2、薬の開発過程

薬になる確率は1/10000、10-20年の歳月と100億円以上が必要。

1) 開発目標		
2) 素材探し	天然、合成	
3) スクリーニングテスト		
4) 前臨床試験	(赤字項目は臨床試験に入るのに必須)	
	<b>a . 毒性試験</b> 1. 急性毒性 2種類以上の動物でLD50 2. 亜急性毒性 (3-7日) 3. 慢性 (3-6ヶ月) 4. 生殖能試験 5. 変異原性試験 6. 催奇性試験 7. 癌原性試験 8. 抗原性試験 9. 依存性試験 10. 局所刺激試験	
	<b>b . 薬効薬理試験</b> 1. 薬理作用 ED50、IC50 2. 一般薬理試験	
	<b>c . 薬物動態試験</b> 1. 投与法、吸収 2. 分布 3. 代謝 4. 排泄	
5) 臨床試験	二重盲検法	
	a . 第1相試験	少数健康男子、安全性、投与量、体内動態
	b . 第2相試験	少数患者、安全性、有効性
	c . 第3相試験	多数の患者、安全性、有効性
6) 申請	中央薬事審議会	
7) 発売		
	d . 第4相試験	長期安全性と有効性 市販後医薬品調査実施基準 (GPMSP) 市販直後調査6ヶ月間
8) 6年目に再審査		

### 3、薬物と生体反応

#### A. 薬物の用量と作用：用量 - 反応曲線



安全域 (safety margin) =  $LD_{50}/ED_{50}$ 。安全域は治療係数 (therapeutic index) ともいう。

安全係数の大きいものほど、毒性の現れる危険性が少ない。

一般に常用量は  $ED_{50}$  に近い量を投与している。

安全域の小さい薬物：digitalis、phenytoin、lithiumなど。

ヒトでの用量の決め方：感受性の高い動物での；  $LD_{50}$  の  $1/600$  以下、

$ED_{50}$  の  $1/60$  以下、最大耐用量の  $1/60$  以下

(例) イヌで  $LD_{50}=500\text{mg/Kg}$  の場合、 $60\text{Kg}$  のヒトでは、 $500 \times 60 / 600 = 50\text{mg}$  となる。

#### B. 薬物は5つの作用を持つ

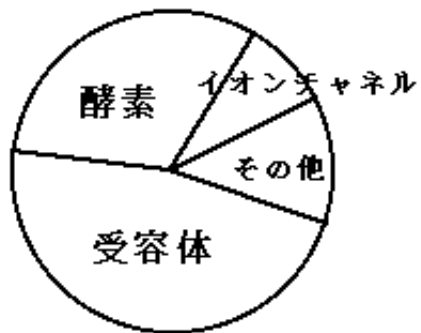
興奮作用(stimulation)、抑制作用(depression)、刺激作用(irritation)、  
補充作用(replacement)、抗感染作用(anti-infective action)

#### C. 薬物の相互作用

協力(synergism) { 相加(additive)、相乗(potentiation) }、拮抗(antagonism)

#### D. 薬物の作用機序

薬物受容体 (代謝系酵素、輸送蛋白質、チュプリン、核酸、  
イオンチャネル、細胞膜糖蛋白質、細胞膜脂質)



### 医薬品の作用点別の分布

作用薬 (agonists)

拮抗薬 (antagonists)

薬物 - 受容体相互作用 (質量作用の法則)

受容体の脱感作 (homologous/heterologous desensitization)

細胞内情報伝達物質

## E . 薬物動態

### a . 薬物の投与方法：静脈、皮下、筋肉、舌下、吸入、経直腸、経口；

初回通過効果(first pass effect)：経口および経直腸の一部から吸収した薬物は、肝臓を通り代謝され、体循環に入る。これを初回通過効果という。

初回通過効果を受けやすい薬物として、nitroglycerin、propranolol、levodopa、imipramineなどがある。

### b . 経口投与における、胃のpHによる薬物の解離度と薬物の吸収

pH=1.0の胃において、aspirin (pKa=3.5) では、非解離/解離 = 300/1であり、よく吸収される。

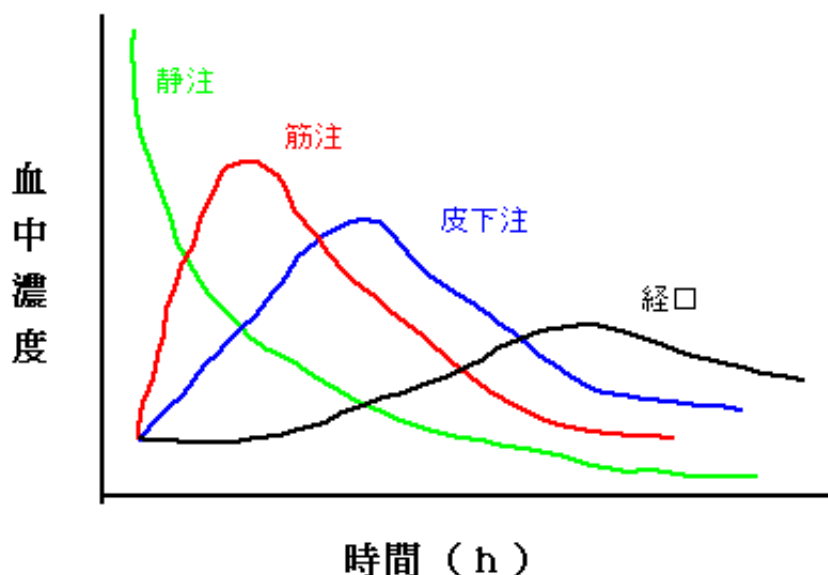
nicotine (pKa=7.9) では、非解離/解離 = 1/1000000であり、ほとんど吸収されない。

一般に、酸性物質は胃から吸収されやすく、塩基性物質は腸から吸収されやすい。

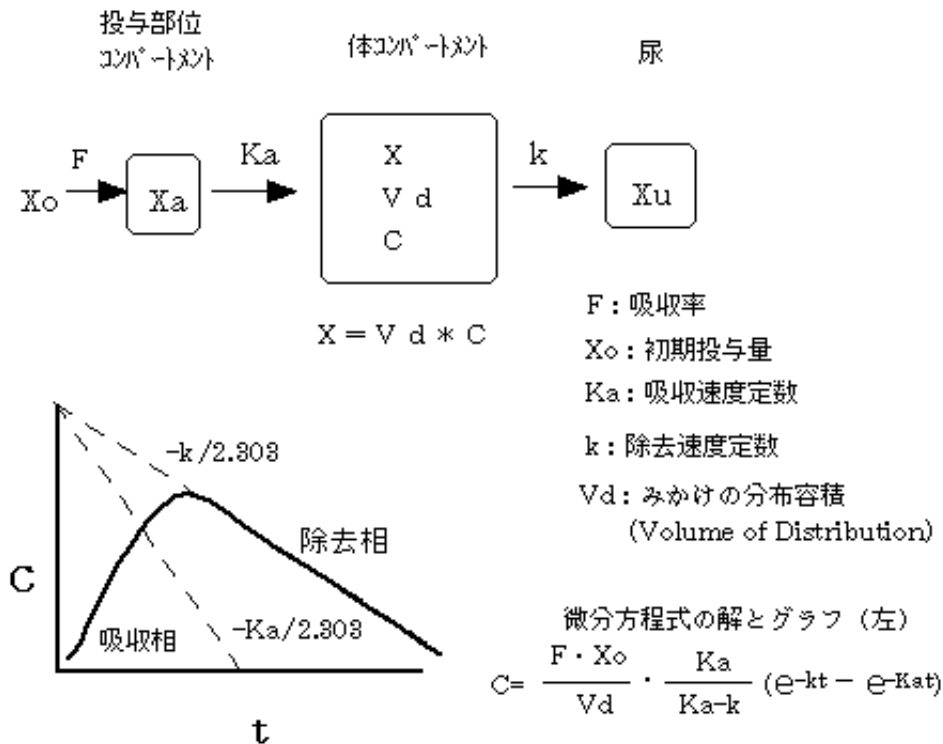
### c . 血液 - 組織関門：脳血液関門(Blood-Brain Barrier)

### d . 生体膜通過：拡散、輸送、小胞性輸送

### e . 血中薬物濃度とモデル



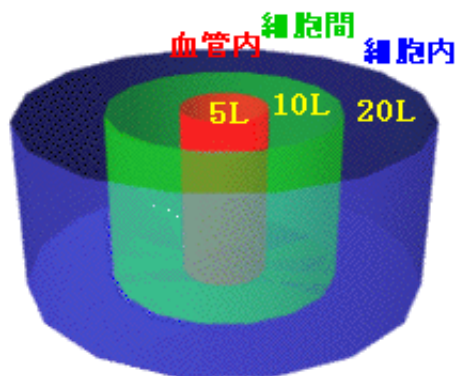
## 1) 分画モデル (one compartment model)



上のグラフで、Cは対数である。血中濃度が1/2になる時間を半減期と言う。

半減期は、 $T_{1/2} = 0.693/k$  で表される。

## 2) みかけの分布容積 (Vd) : 血管内5L、細胞間10L、細胞内20L : 計35L



薬物が、血漿蛋白質と結合して血管内にととまればVdは5L以内、細胞間に分布すれば15L以内、細胞内に入れば35L以内、組織に蓄積すれば35L以上の値をとる。

3) 体クリアランス (Clb) : 体内からの薬物の除去率の大きさを表す。

$$Clb = \frac{dx}{dt} \cdot \frac{1}{C} = \frac{k \cdot X}{C} = k \cdot Vd$$

上の式から、Clbは単位時間にどれだけのVdを除去できるかを表す。

薬物の体クリアランスとみかけの分布容積

	Clb(L/h)	Vd(L)	半減期 (h)
aspirin	39	11	2
chloroquine	45	13000	9
digoxin	7.8	440	39
imipramine	63	1600	18
lithium	1.5	55	22
warfarin	0.2	9.8	37

**腎臓から排泄される薬物と腎クリアランス**

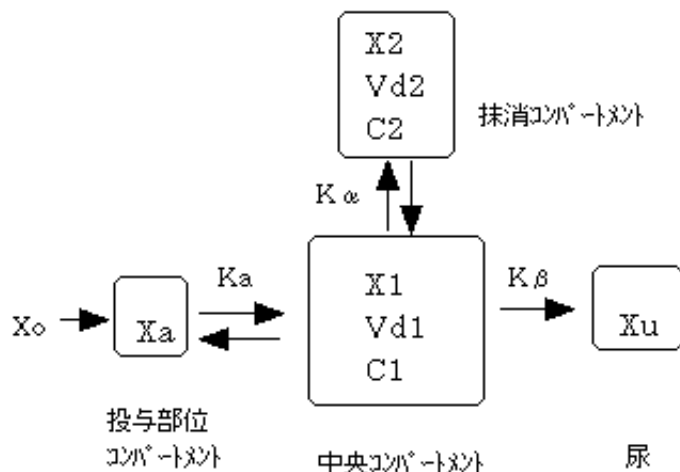
腎クリアランスの最大値は、腎血流量 (650ml/min) に等しい39L/hである。

尿細管で再吸収も分泌もされない薬物 (例えばinulin) のクリアランスは、

糸球体濾過速度 (125ml/min) に等しい7.5L/hである。

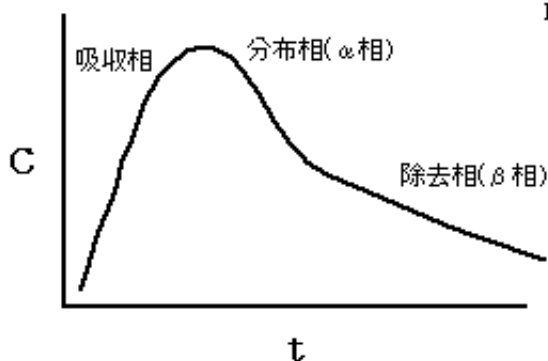
腎クリアランスの最小値は、完全に再吸収される薬物 (例えばglucose) で、0L/hである。

**4) 分画モデル (two compartment model)**



Vd: みかけの分布容積 (Volume of Distribution)

Xo: 初期投与量  
Ka: 吸収速度定数  
Kα: 分布速度定数  
Kβ: 除去速度定数



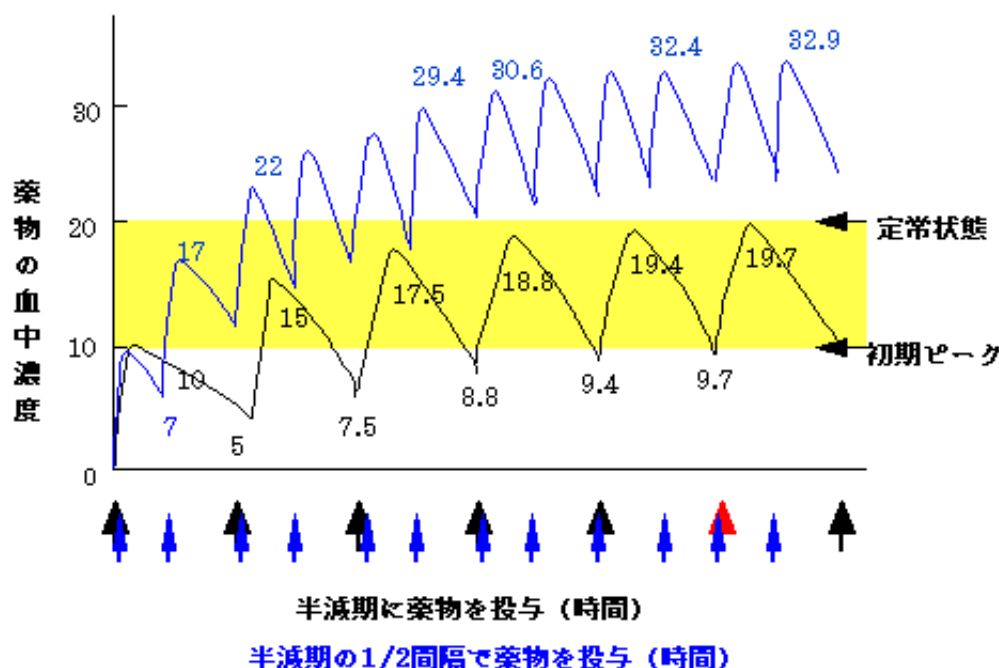
微分方程式の解とグラフ (左)

$$C = Ae^{-\alpha t} + Be^{-\beta t} - Ce^{-Kat}$$

体クリアランス :  $Clb = Vd \cdot \beta$

### 5) 反復投与と薬物血中濃度

薬物を、静脈あるいは経口で反復投与する場合、投与間隔をその薬物の半減期にとると5回の投与により血中濃度はほぼ定常状態になり、血中濃度は初期ピークの2倍になる。点滴静注で持続的に投与する場合でも、その薬物の半減期の5倍の時間で定常状態になる。定常状態が有効血中濃度の範囲内にあることが重要である。もし、投与間隔を半減期の1/2にすると、半減期の5倍でほぼ定常状態になり、初期ピークの3.4倍になる。一般的に、薬物を反復投与するとき、投与間隔時間の5-6倍程度で、定常状態に近づくが、その時の血中薬物濃度は投与間隔が短いほど高くなる。



### f. 薬物の血漿蛋白質 (albumin、 $\gamma$ -globulinや酸性糖蛋白質) との結合

解離定数は  $K_d = 10^{-5} - 10^{-3}$

薬物の臨床効果発現は、フリー薬物血中濃度に比例することを基本としている。

### g. 生体利用率 (bioavailability)

AUC (area under curve) : 下図の赤線のカーブの下の面積

$$F = (AUC)_{p.o} / (AUC)_{i.v} \times 100$$

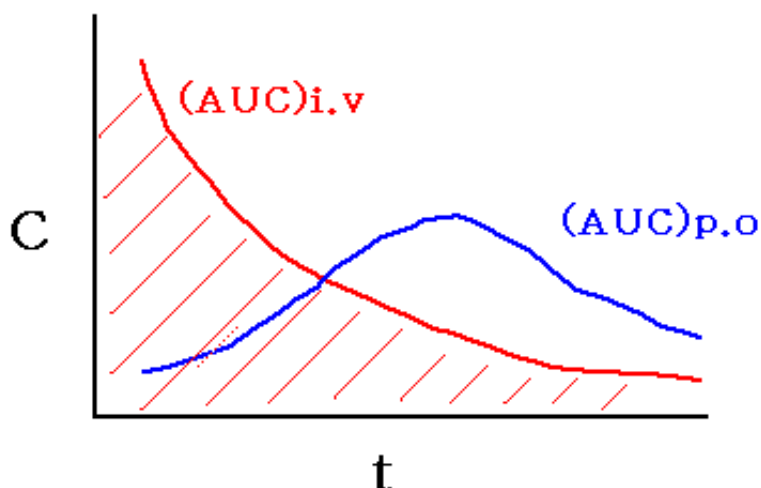
F 経口投与した薬物の血中への移行量 / 全投与量 と考えられる。F が大きいほど吸収がよく、投与量にみあった薬効が期待される。

(参考)  $V_d = \text{投与量} / C / AUC$  でも求めることができる。

生体利用率 (F) は、薬剤の溶解性、粒子の性状、賦形剤や、食事や、消化管での吸収や肝臓での初回通過効果に依存している。

相同面積の法則：等しい用量で完全な利用率の場合には、投与法に依存しない。

薬剤の形を変更した時は、以前のものと生体利用率が同じかどうかを調べるために、同等試験を行う。



## h . 薬物の反復適応：蓄積、耐性、乱用、タキフィラキシー

## i . 血中薬物濃度のモニタリング：TDM (therapeutic drug monitoring)

安全域の狭い薬物は、適切な血中濃度を保つためにTDMが必要である。Vdの小さい薬物は、血漿蛋白質と結合しやすく、フリーの薬物濃度が変動しやすい。

## F . 薬物の代謝、排泄

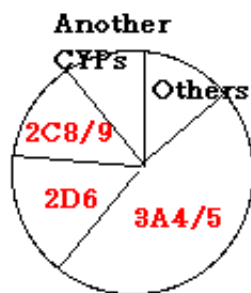
薬物は一般的に脂溶性または非極性分子であり、細胞内に入りやすい。

薬物排泄の基本は、薬物を酵素反応により極性増大の方向へ代謝し、水に溶けやすくして尿中に排泄する。

### a . 肝臓での代謝

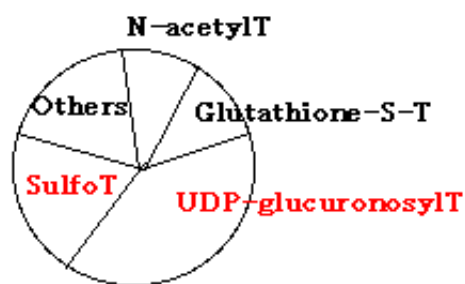
**第1相反応（酸化、還元、加水分解）**：-OH、-NH<sub>2</sub>を生じる。酸化反応は肝臓の滑面小胞体に局在する **P450 (CYP)** により行われる。

下図は、第1相酵素反応の割合 (Goodman&Gilman's, 10版、2001より改変)。



**第2相反応（抱合、conjugation）**：水溶性原子団をつける。グルクロン酸基、硫酸基、アミノ酸（グリシン、グタミン、オルニチン）。

下図は、第2相酵素反応の割合 (Goodman&Gilman's, 10版、2001より改変)



T: transferase

Cytochrome P450 (CYP) アイソザイムと代謝される薬物		
アイソザイム	薬物	その他
1A2	caffeine, theophylline, estradiol	chromosome 15
2C19	プロトンポンプ阻害薬、 抗てんかん薬、 hexobarbital, indomethacin	mephenytoinの代謝活性低下 (poor metabolizer) として見いだされ、 白人3-5%、日本人15-20%に存在。 chromosome 10
2C9	NSAIDs、経口糖尿病治療薬、 アンジオテンシンII阻害薬、 tamoxifen, warfarin	warfarinの代謝活性低下として見いだされた。 白人1-3%にある。chromosome 10
2D6	遮断薬、抗うつ薬、 抗精神病薬、 amphetamine, alprenolol	debrisoquin, phenytoin, phenacetinの代謝活性低下として見いだされ、日本人0.5%、 白人5-10%に存在。chromosome 22
2E1	吸入麻酔薬、 ethanol, acetaminophen	chromosome 10
3A4,5,7	マクロライド系抗生物質、 抗不整脈薬、 ベンゾジアゼピン系薬物、免疫抑制薬、 抗ヒスタミン薬、カルシウムブロッカー、 HMG CoA還元酵素阻害薬	chromosome 7

## b . 腸肝循環

## c . 腎尿細管での排泄、再吸収

## G . 薬物相互作用

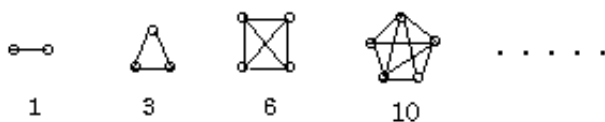
薬物療法は単独使用が基本である。これにより副作用の軽減と発見が容易になる。



### 薬物相互作用が生じる部位の割合

大部分の薬物相互作用は、作用部位と代謝分解のところで生じることが分かる。

## a . 薬物間の組み合わせ数



組み合わせ数は、図のように  $\sum_{n=1}^n (n-1)$  で増加するので、

薬物の種類が増えれば有害反応の出現確率も高くなる。



## b、薬物動態力学的相互作用

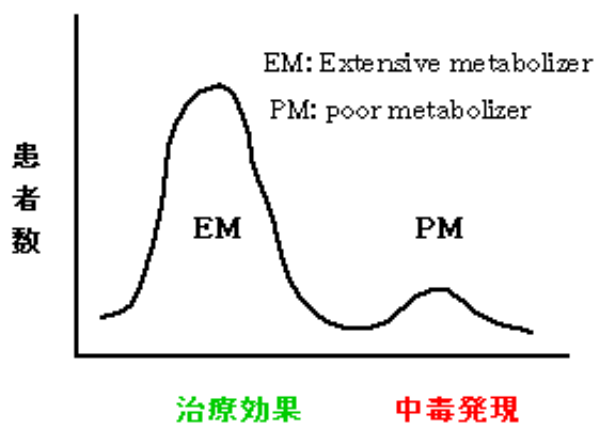
相互作用の生じる場所	組み合わせ例と相互作用	その他
吸収過程	cholestyramine (陰イオン交換樹脂、胆汁酸吸着、高脂血症)により、酸性薬 (warfarin、チアジド系、tetracycline、thyroxine、digitalis)の吸収が阻害される。	吸着による吸収阻害
	消化管運動作用薬のコリン系とドパミン系薬物	吸収の促進や抑制
分布過程	<ul style="list-style-type: none"> <li>・アルブミンへの結合 (digitoxin、warfarin、ベンゾジアゼピン類など)</li> <li>・ 1 酸性蛋白への結合 (dipyridamole、disopyramide、quinidine、propranololなど)</li> </ul>	血中の結合蛋白質に結合している薬物が、他の薬物と競合し、血中の遊離薬物濃度が上昇する。
代謝過程		
i) 肝マイクロソームの薬物代謝酵素系 (CYP) の誘導	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ warfarin (phenobarbitalによるCYP2C9の誘導により、血液凝固の延長)</li> <li>・ 経口避妊薬 (rifampicinによるCYP2C19誘導による避妊失敗)</li> </ul>	喫煙、barbiturate、rifampicin、抗てんかん薬などがCYPを誘導する。
ii) (CYP) の阻害	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ terfenadine (ketoconazoleなどアゾール系抗真菌薬によるCYP3A4阻害により、terfenadineの副作用の増強で、死に至る心室性不整脈が生じる。</li> <li>・ ジヒドロピリジン系Caブロッカー (グレープフルーツの成分がCYP1A2を抑制し、作用増強)。</li> <li>・ theophylline (ニューキノロンによるCYP1A2阻害による作用増強)</li> </ul>	マクロライド系、Quinidine、ニューキノロン類、サルファ剤、omeprazoleなどが、CYPを阻害する。
iii) CYP以外の代謝拮抗	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 5-FU (抗腫瘍薬)の毒性がソリブジン (抗ウイルス薬)により増強される。</li> </ul>	ソリブジンの代謝物により、5-FU分解酵素 (ジヒドロピリミジンデヒドロゲナーゼ)が阻害される。
排泄過程		
i) 尿のpH変化による薬物再吸収の変動	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 酸性尿 (ビタミンC大量)で、酸性薬の排泄低下、塩基性薬の排泄増加</li> <li>・ アルカリ尿 (重曹、アセタゾラミド)で、酸性薬の排泄増加、塩基性薬の排泄低下</li> </ul>	酸性薬 (aspirin、phenobarbital、nalidixic Acidなど)塩基性薬 (tetracyclin、imipramine、procaineなど)
ii) 有機アニオン分泌系の競合	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ probenecidによる、酸性薬 (ペニシリン類、indomethacin、</li> <li>・ warfarin、経口糖尿病薬)の分泌抑制により、薬物濃度の上昇</li> </ul>	
iii) 有機カチオン分泌系の競合	cimetidineによるprocainamideの排泄抑制	
iv) P-糖蛋白質の競合	quinidineによるdigoxin分泌抑制	

## c、薬力学的相互作用

作用の生じる部位	組み合わせ例と相互作用	その他
同じ作用部位 (受容体など)	<ul style="list-style-type: none"> <li>・受容体刺激薬と遮断薬の併用</li> <li>・(隠れた)アゴニストとの併用</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・気管支喘息の 刺激薬と不整脈の作用</li> <li>・metoclopramide (消化器系機能改善薬)とtiapride (脳循環改善薬)はともにD2受容体拮抗薬</li> </ul>
異なる作用部位 (作用の収束)	<ul style="list-style-type: none"> <li>・気管支拡張薬 ( 刺激薬、メチルキサンチン、抗コリン薬 (ipratropium)、抗ヒスタミン薬 (第二世代) の併用による増強作用)</li> <li>・抗凝固系薬 ( warfarinとaspirinによる抗凝固作用増強)</li> <li>・血糖作用系の併用 (スルホニル尿素類、遮断薬、糖吸収遅延薬による低血糖の作用増強)</li> </ul>	
薬理作用から予測困難なもの	<ul style="list-style-type: none"> <li>・enoxacinあるいはnorfloxacinとfenbufenの併用による痙攣発現</li> </ul>	

## a . 中毒反応

- 1) 薬物特異的有害反応：一定以上の用量ならばだれでも起こりうる有害反応
- 2) 宿主特異的有害反応
  - a) 性、年齢、疾患、素因、遺伝などで、薬物の有害反応が異なる。
  - b) 薬物代謝酵素欠損：薬物応答遺伝子多型によると考えられる。



同一量を投与すると、薬物濃度の分布が2峰性となる。

肝薬物代謝酵素遺伝子欠損：isoniazid 末梢神経障害、chloramphenicol 再生不良性貧血、erythromycin 肝障害

glucose-6-phosphate dehydrogenase欠損：sulfonamides, chloramphenicol 溶血性貧血

- b . アレルギー：I型 (アナフィラキシー型)、II型 (細胞障害型)、III型 (免疫複合型、アルザス型)、IV型 (細胞仲介型)

c . 二次的有害反応

d . 催奇形成、

e . 発癌性

(三木直正、上崎善規)

(2002/4/2)