

泉大津薬剤師会
トークセッション

新薬のナゾを楽しもう

兵庫医療大薬学部
創薬化学研究室

清水 忠

この時間のトーク&ワーク内容

- 週に1回?なんで?
DPP-4阻害剤・トレラグリプチン
- P-CABって何が違うの?
プロトンポンプ阻害剤・ポノプラザン



第一部

週に1回!なんで?

DPP-4阻害薬
トレラグリプチン

前半の主人公

そっくり!

トレラグリプチン

アログリプチン

決定的に違う服用回数

トレラグリプチン

アログリプチン

週1回

1日1回

構造的にはどこが違う?

トレラグリプチン

アログリプチン

F(フッ素)があるかないか

清水の妄想:代謝安定性?

トレラグリプチン

アログリプチン

代謝されるかな?

清水の妄想:代謝安定性?

ベンゼン環にOHを生やす

お砂糖をつけて水溶性Up!

尿による排泄促進

血中半減期の比較

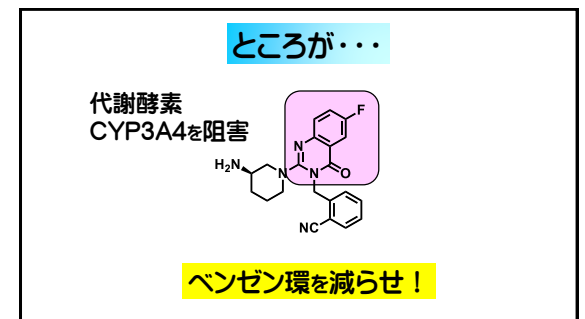
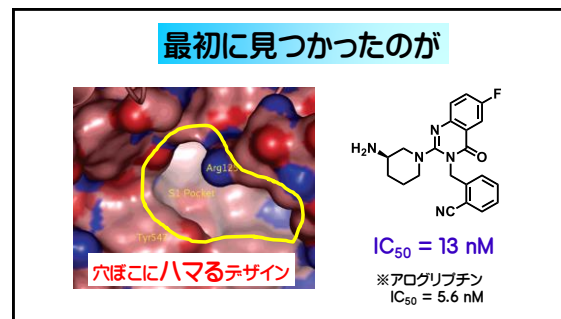
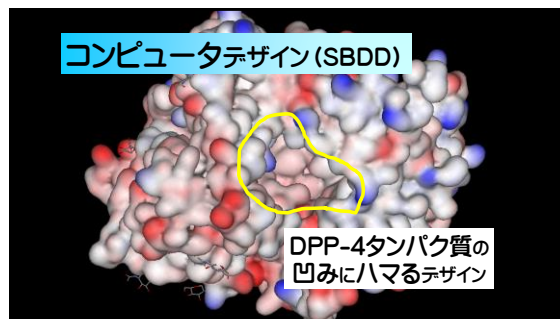
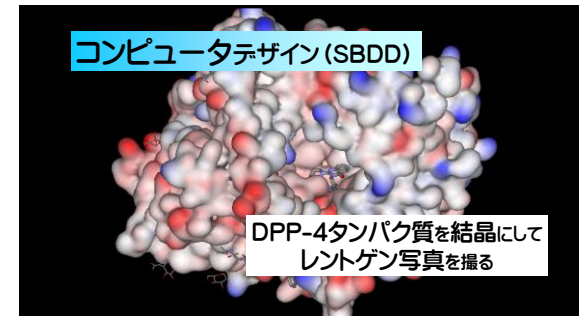
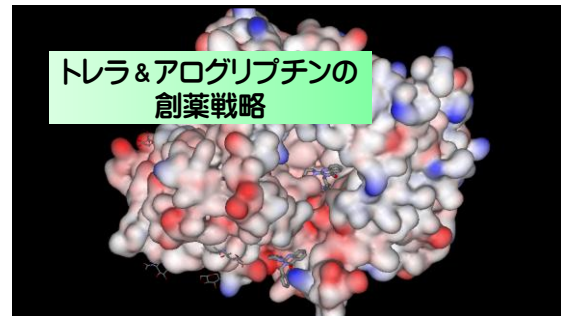
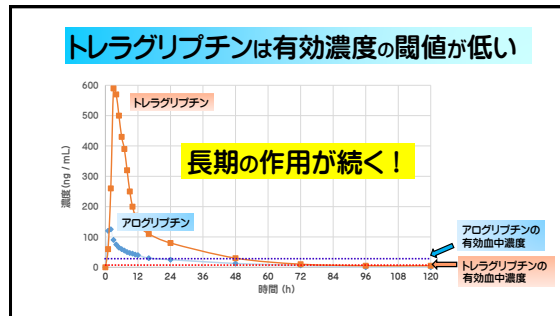
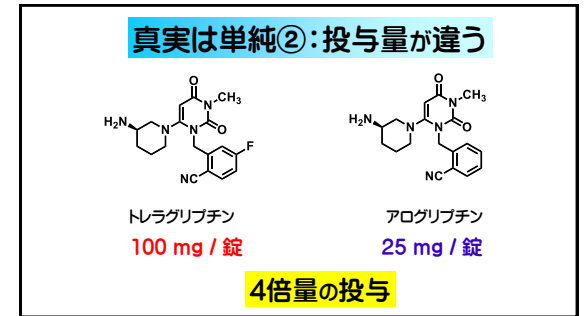
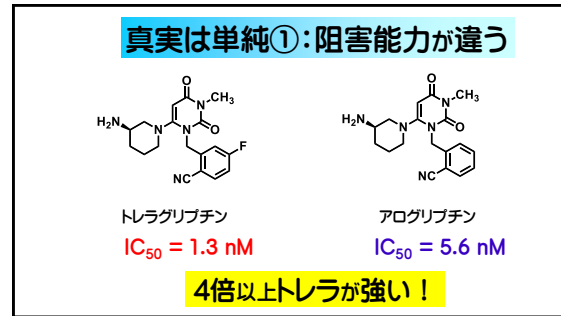
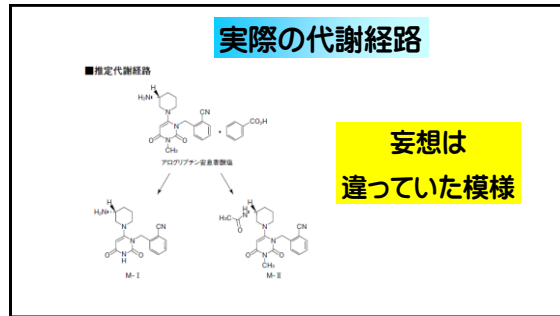
トレラグリプチン

アログリプチン

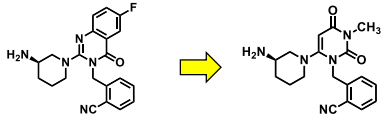
$T_{1/2} = 20 \text{ h}$

$T_{1/2} = 17 \text{ h}$

大きな差はない...(^_^)

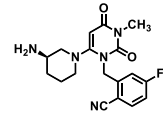


分子を小さくする!



CYP3A4を阻害しない

第一部のまとめ



トレグリプチン
投与量・阻害能力
の向上

13. 適量投与

適量投与時の安全性情報は十分に集積できていないが、食事・薬剤療法又はメトホルミ
ン単剤療法を実施していても血糖コントロールが不十分な2型糖尿病患者を対象に、本剤
150mgを1日1回経口投与した海外臨床試験において、本剤の適量投与で認められた副
作用は、アムネシアと同等であった。

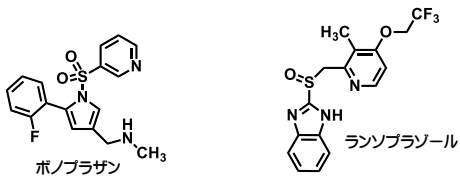
第二部

P-CABって
何が違うの?

プロトンポンプ阻害薬
ポノプラザン

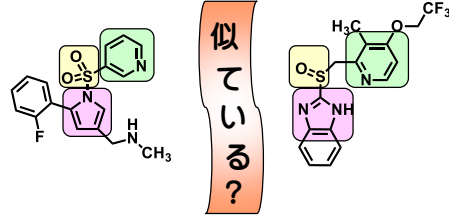


後半の主人公

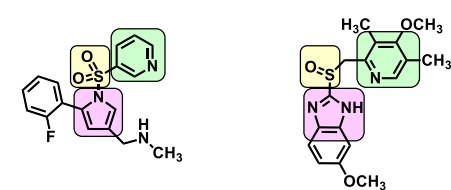


カタチをよく見てみましょう

ポノプラとランソプラのカタチ

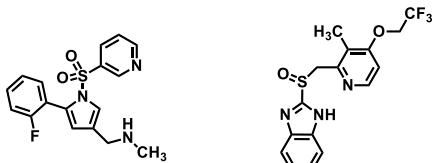


カタチを見よう



だから同じ受容体に行く? (妄想)

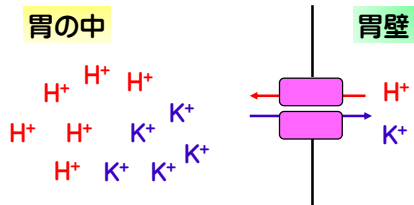
でも、メカニズムは違う



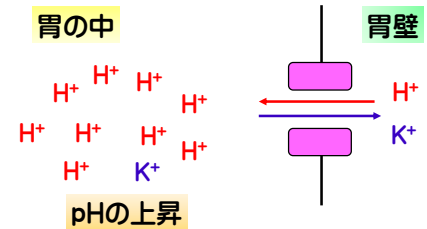
共有結合しない

共有結合する

プロトンポンプの働き

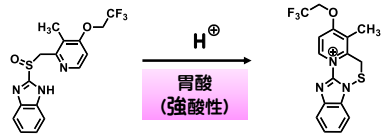


プロトンポンプの働き



胃の中でのランソプラゾールのカタチ

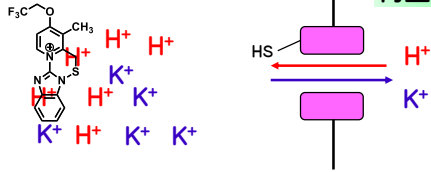
ランソプラゾール



カタチが変わる!

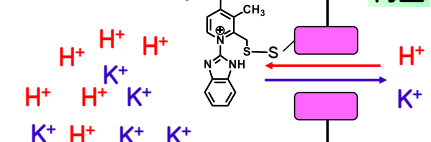
胃の中でのランソプラゾールの作用

ランソプラゾール



胃の中でのランソプラゾールの作用

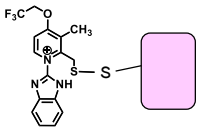
ランソプラゾール



共有結合で止める!

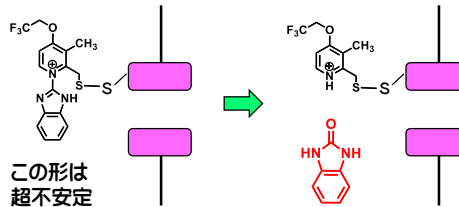
妄想トーク①

不安定の理由: いろんな-SHと反応しそう



ピロリのタンパク質を止めちゃう?

妄想トーク②



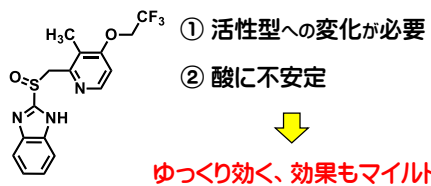
この形は超不安定

妄想トーク③



ピロリのウレアゼを止めちゃう?

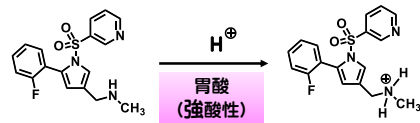
ランソプラゾールの特徴



ゆっくり効く、効果もマイルド

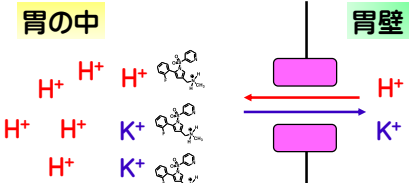
胃の中でのポノプラザンのカタチ

ポノプラザン



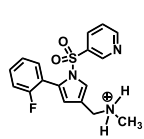
陽イオンになる

ポノプラザンの作用



K+の代わりに止める!

ボノプラザンの特徴

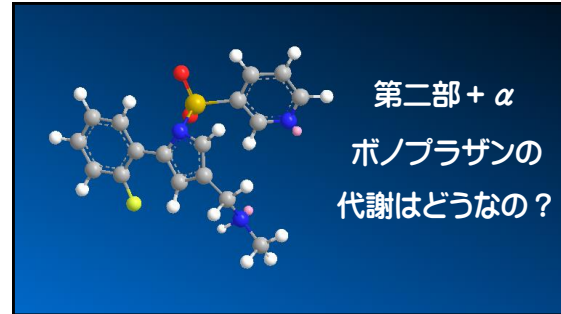


- ① イオン結合で阻害
- ② 酸に安定

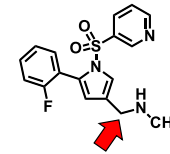


すぐ効く(^-^)

ピロリ除菌の偽陰性もない？

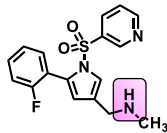


一番代謝されそうところ



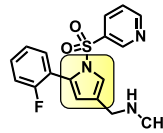
なぜでしょう？

理由その1:窒素原子の隣

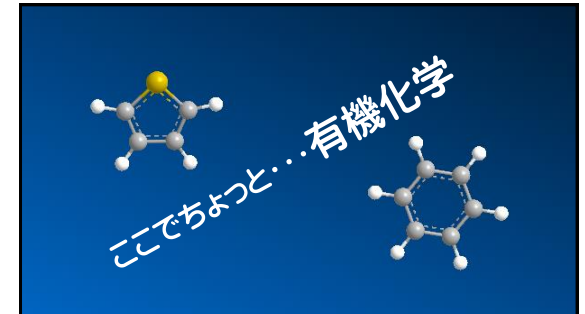


窒素原子

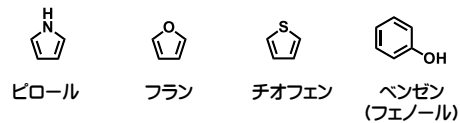
理由その2:ピロールの隣



ピロール

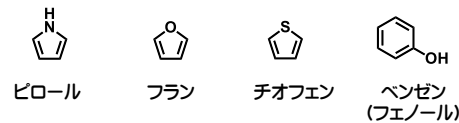


芳香族ってなんだっけ？



ちょっと言い過ぎだけど...同じ仲間！

芳香族ってなんだっけ？



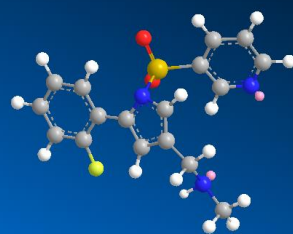
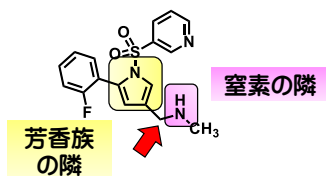
6 π 電子系

芳香族の隣の炭素



O(酸素原子)が生えやすい

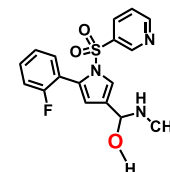
ダブルで超代謝されやすい場所



勝手な妄想

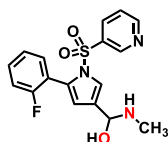
- ① NやOの隣
- ② 芳香環の隣に注目しよう！

どんなことが起きるか？

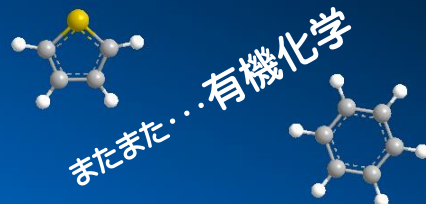


○が生える(酸化反応)

こんな構造みたことない・・・



その通りです(^-^)

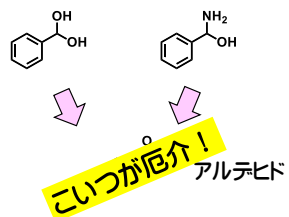


単結合でNやOがCに2つ以上付く構造

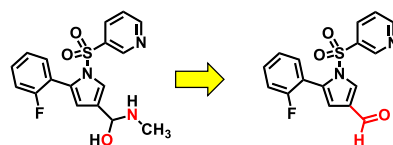


とっても不安定

単結合でNやOがCに2つ以上付く構造

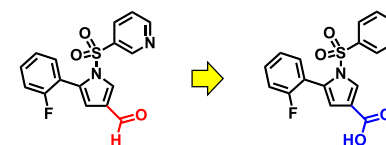


ボノプラザンもアルデヒドができそう



ちょっと心配・・・

そうならないように・・・体では



カルボン酸へ代謝されてます

ボノプラザンの創薬戦略

ランダムスクリーニング



ボノプラザンの種探し

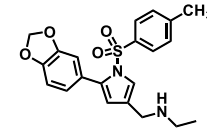
56万個
数打ち作戦！



<選択基準>

- ① 選択性 vs Na⁺, K⁺-ATPase
- ② 共有結合でない(系を薄めると活性戻る)
- ③ K⁺競合阻害
- ④ 酸性でも大丈夫か(pH 6.5 でも活性あるか)

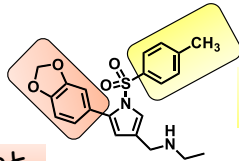
ボノプラザンの種の発見



56万個から2個

種の問題点

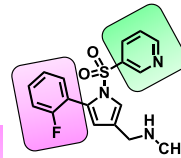
ちょっと
大きすぎる



代謝を
受けそう

問題点の解決

小さくして
活性向上



フッ素
代謝に対抗？

水溶性Up
代謝に強い