

PAS kara News(430)

2022年7月13日

企画制作: 足立博一

<https://www.adachipas.com>

サリチル酸系の薬

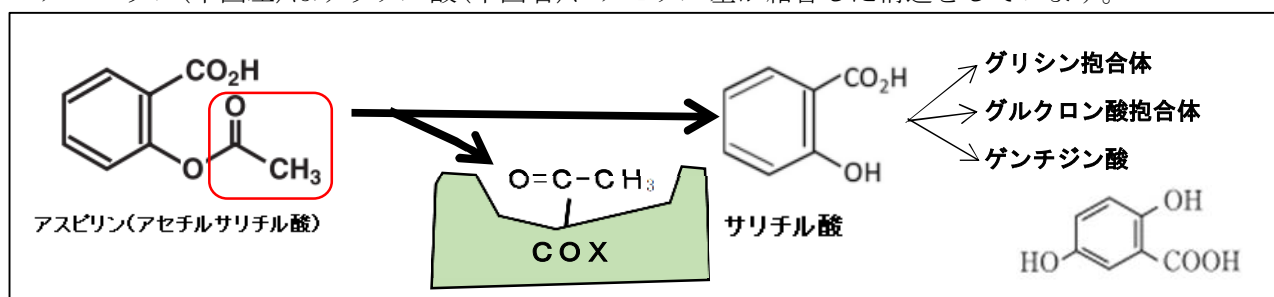


YouTube 版 QR コード

アスピリン(アセチルサリチル酸)の代謝物がサリチル酸で、アスピリンはシクロオキシゲナーゼ(COX)を阻害する解熱鎮痛消炎薬としても利用されていますが今では抗血小板薬としての利用が多いと思います。一般用医薬品ではアスピリンの関連化合物であるエテンザミドがアセトアミノフェンとカフェインを組み合わせた「ACE処方」としてよく利用されている印象があります。今回は登録販売者テキストでは「サリチル酸系解熱鎮痛成分」に分類される成分についてのまとめになります。

1) アスピリンの作用と代謝

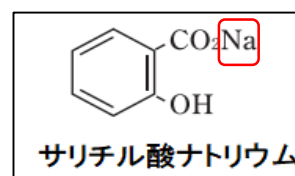
アスピリン(下図左)はサリチル酸(下図右)にアセチル基が結合した構造をしています。



アスピリンの作用はCOXの活性部位があるポケット部分に入り、自らのアセチル基を外してCOXのセリンの水酸基をアセチル化することでCOXを不可逆的に阻害します。残ったサリチル酸はグリシン抱合体、グルクロン酸抱合体、さらに水酸化されたゲンチジン酸などへと変化し排泄されます。サリチル酸とゲンチジン酸にも解熱鎮痛作用があるとされますが、サリチル酸のCOX阻害作用はかなり弱いとされています(ポケット部には入れるもののアラキドン酸との競合性が弱いと思われます)。

2) サリチル酸の作用と応用

サリチル酸は前述のように弱いCOX阻害作用をもっていますが、皮膚や粘膜に対する刺激が強く上皮細胞を破壊するため外用薬としてしか利用されません。代表例が医療用や一般用薬で販売されているスピール[®]膏でサリチル酸の皮膚軟化溶解作用を利用した製剤になります。主に角質を溶解するとされています。一般用薬ではイボコロリ(第2類医薬品)も有名ではないでしょうか。さらに外用薬としては抗菌作用、抗真菌作用、本来の抗炎症作用も期待されニキビ用薬などに配合されている場合があります。また活性酸素を消去する作用があるとされています。アスピリンの分解物として体内でサリチル酸ができますが、すぐに他の物質に変換されるのでサリチル酸の持つ刺激性はあまり問題にならないのかもしれませんが、しかし、これがアスピリンの胃腸障害の強さにも関係しているのかもしれませんが。一方、サリチル酸のナトリウム塩(右図)はCOX阻害による鎮痛消炎作用を利用した静脈注射(カシト[®]注等)があります。Na塩にするかしないかで治療目的が全く異なってくるので不思議です。



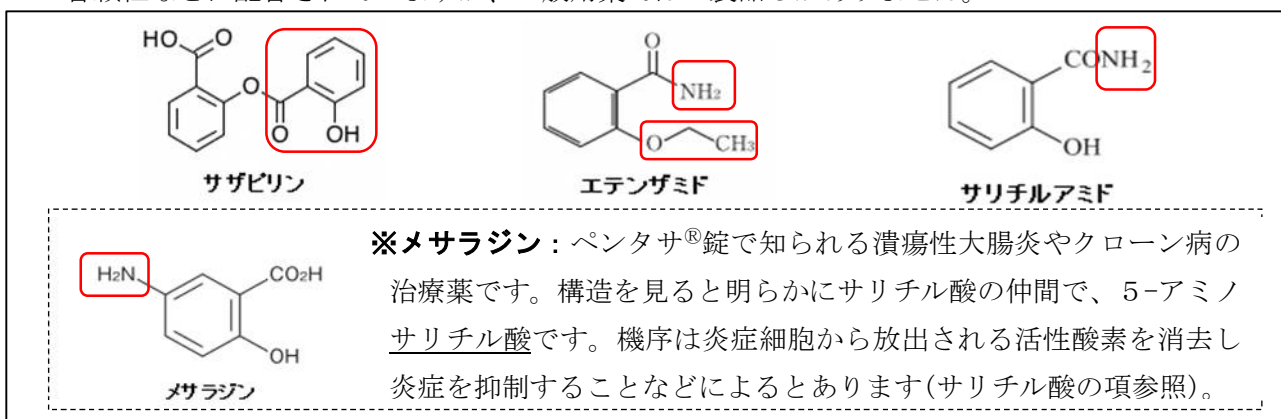
3) サリチル酸と構造が似た医薬品群

フェノールにカルボキシル基(COOH基)が付いた形を基本にした構造体になりますが、登録販売者用テキストでは①解熱鎮痛作用を期待する内服薬と②鎮痛作用を期待する外用薬の二つに分かれます。

①解熱鎮痛作用を期待する内服薬

アスピリンの他にはサザピリン、エテンザミド、サリチルアミドがあります(下図)が機序はCOXに対するアラキドン酸との拮抗作用になります(アスピリンと違い不可逆的な阻害作用ではありません)。

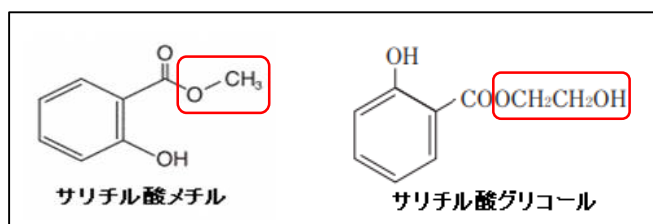
- 1. サザピリン:** 二つのサリチル酸がエステル結合をした形になっています。医療用薬にはありませんが、一般用薬でも一般配置兼用薬のフロリン[®]の1製品だけで、おまけに同系薬であるエテンザミドまでが配合されています。サザピリンはアスピリンと同様にライ症候群の発症との関連性が示唆されているので15歳未満の小児には禁忌になっています。
- 2. エテンザミド:** サリチル酸のカルボキシル基部分がアミド結合に、水酸基部分がエタノールとのエーテル結合になっています。エテンザミドは体内でサリチルアミドへも変化しエテンザミドとサリチルアミドが解熱鎮痛消炎作用を示します。またエテンザミドは痛みの伝わり(神経伝達)を抑える作用が強いとされ筋弛緩薬メトカルバモールと配合され筋肉の異常緊張を伴う痛み止め薬などに利用されています。医療用薬は製剤原料用しかなく薬局製剤で広く利用されているかと思えます。一般用薬ではアスピリン配合薬の4倍近くも多い264種類の配合薬の製品があります。
- 3. サリチルアミド:** サリチル酸のカルボキシル基部分がアミド結合になっています。医療用ではPL配合顆粒などに配合されていますが、一般用薬では8製品しかありません。



②鎮痛作用を期待する外用薬

登録販売者用テキストではサリチル酸メチルとサリチル酸グリコールが紹介されています。鎮痛作用を期待されるので、作用機序はCOX阻害作用だと思ってしまうのですが、サリチル酸が持っている局所刺激作用を利用したもので、登録販売者用テキストによると「主として局所刺激により患部の血行を促し、また末梢の知覚神経に軽い麻痺を起こすことにより鎮痛作用をもたらす」とあります。ここでの知覚神経の麻痺の記述はエテンザミドの神経伝達抑制作用を想起させます。

- 1. サリチル酸メチル:** サリチル酸のカルボキシル基がメタノールとエステル結合した構造で、医療用薬ではMS温シップやMS冷シップ、スチックゼノールAなどの製品に配合されています。一般用薬では多数の製品があります。
- 2. サリチル酸グリコール:** サリチル酸のカルボキシル基とエチレングリコールの一方の水酸基がエステル結合した構造で、医療用薬では発売中止になったGSプラスターCに配合されていました。一般用薬では多数の製品があります。



以上、サリチル酸系の薬にはCOX阻害作用以外の作用もあり、その誘導体のわずかな違いにより臨床効果に差が生まれるのだと知り、個人的に改めて驚いたという話でした。

(終わり)