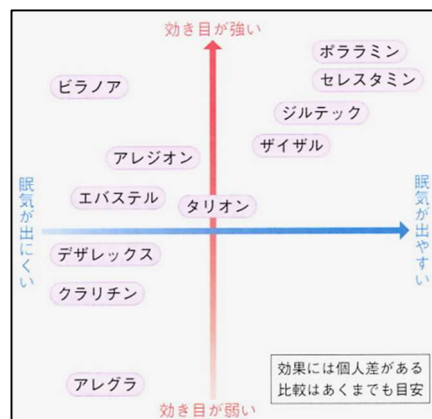


抗ヒスタミン薬の構造式の違い

今回も日経D I の同種同効薬特集で抗ヒスタミン薬が取り上げられていたのでその話題になります。

1) 第一世代と第二世代の抗ヒスタミン薬のざっくりとした違い

抗ヒスタミン薬は第一世代と第二世代に分類されています。第一世代は脳内への移行性が高く脳内H₁受容体と拮抗するため眠気が出やすい位置づけになっていますが、一般に効き目も強いと言われています(右図; 処方分かる医療薬理学 2026→2027 より)。また脳内H₁受容体占拠率が50%以上を**鎮静性**と呼びジフェンヒドラミン(80~90%)、ケトチフェン(70~80%)、d-クロルフェニラミン(50~70%)、オキサトミド(50~60%)等。20%以上50%未満を**軽度鎮静性**と呼びメキタジン(22%)、アゼラスチン(20%)等。20%未満を**非鎮静性**と呼び、ベボタスチン(15%)、オ

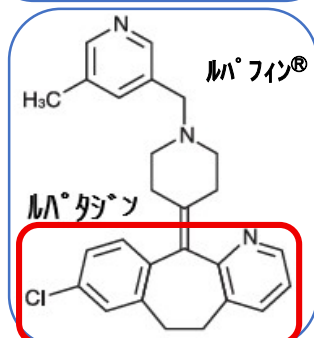
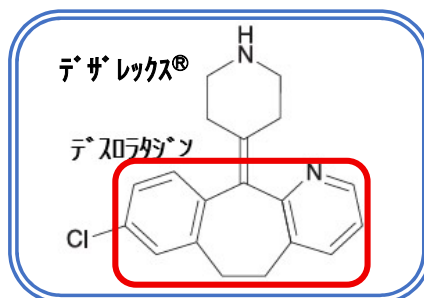
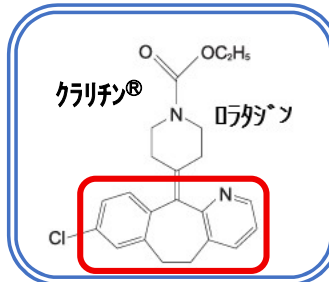
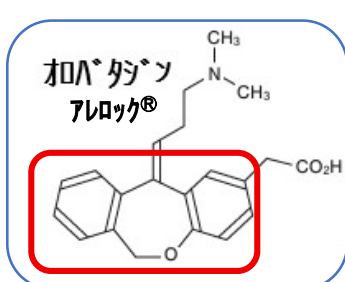


ロパタジン(15%)、ロラタジン(14%)、エピナスチン(13%)、セチリジン(13%)、ルパタジン(12%)、エバステチン(10%)、レボセチリジン(8%)、デスロタラジン(6%)、フェキソフェナジン(0%)、ピラスチン(0%) (アレグラ配合薬の製品パンフレットなどより)。第二世代の特徴は脳内への移行のしにくさ、つまり血液脳関門の通りにくさにあります。脂溶性が高いほど血液脳関門を通りやすく親水性が高いほど通りにくいいため第二世代の多くに**親水性のカルボキシル(COOH)基が導入**されています。

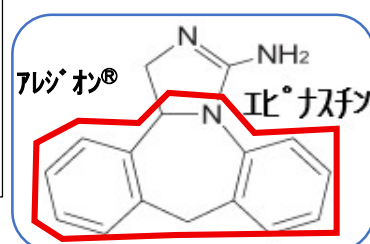
2) 第二世代抗ヒスタミン薬の構造比較 (⇒本ニュース203号参照)

複数の同種同効薬がある場合は表にしたり並べて比較すると何か違いが見えてくるはずというのが私のやり方なのですが今回はどうでしょうか? 構造上の大きな違いとしては三環系、ピペラジン系、ペリジン系、その他に分けられます(構造式は各添付文書から引用)。青線の意味は下記に記載。

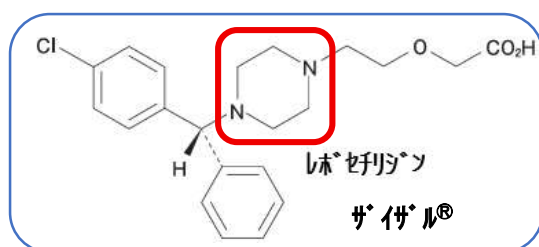
1. 三環系(下記赤枠内のように6員環-7員環-6員環の三環系)



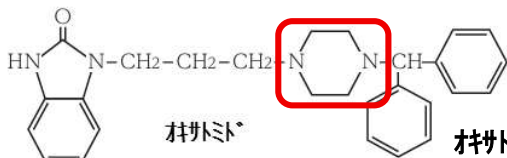
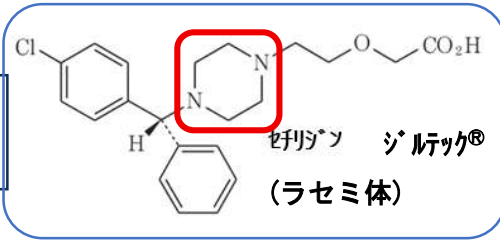
細い青枠: 非鎮静性抗ヒスタミン薬
二重の青枠: 非鎮静性抗ヒスタミン薬かつ自動車運転の注意がない薬。



2. ピペラジン系（下記赤枠内のように6員環の中にNが向いあって2つ入った構造）



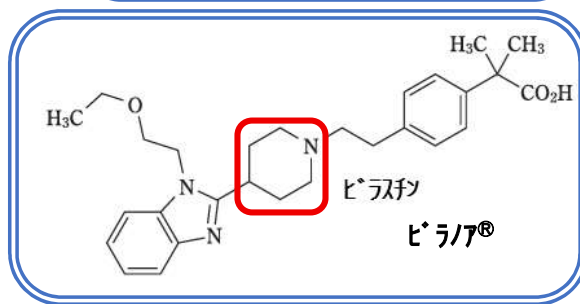
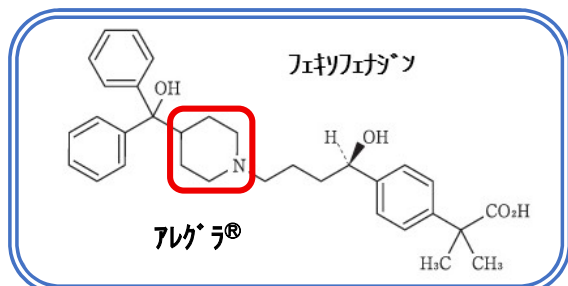
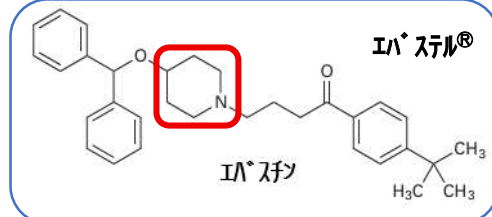
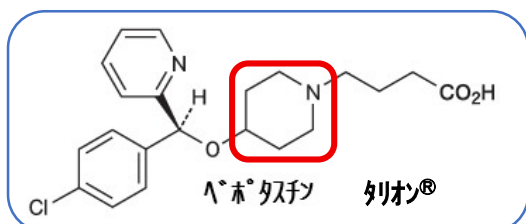
セチリジンの
R-エナンチオマー



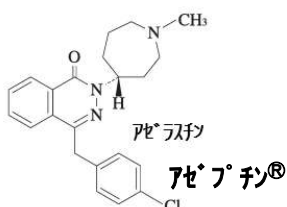
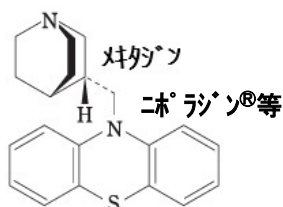
オキサトミドは鎮静性。抗コリン作用等が軽減され第二世代に分類、が眠気も強く第二世代では無理があるかも。

オキサトミドの先発薬は旧セレト®(今はジェネリックのみ)

3. ピペリジン系（下記赤枠内のように6員環の中にNが一つ入った構造）



4. その他（私には化学式の知識がないため下記の構造上の分類できませんが、軽度鎮静系になります）



左の2成分も第二世代に分類されていますが軽度鎮静系でもあり非鎮静系が増えている現状から第二世代というには無理があるかもしれない。

3) 結局、今回抗ヒスタミン薬の構造の違いを見て何が分かったのか

第2世代はカルボキシル(COOH)基を持つことで水溶性を高め血液脳関門を通過しにくくしたと前述しましたが実際のカルボキシル基導入薬は上記14成分中6成分に過ぎません。また添付文書で**自動車運転の注意が無い**4薬(二重の青枠)でもカルボキシル基導入成分は半分でした。他の非鎮静系薬はN原子が**プロトンーション**でR-N⁺Hとなり血液中で荷電し水溶性を増して存在していると考えられます。

ところで右図のd-クロルフェニラミン-マレイン酸塩(**ホラミン®**)は**第一世代**にも関わらず添付文書では**非常に水に溶けやすい**とあります。製品としてはマレイン酸塩の形にしてよく消化液に溶ける水溶性にして消化管吸収される際にマレイン酸部分が外れて脂溶性の高いクロルフェニラミンになり消化管細胞の脂質二重膜を容易に通過して血液内に入り、さらに脂溶性の高さから血液脳関門を通過するため(H1受容体占拠率は50~70%)、第一世代に分類されます。製剤としては脂溶性が高すぎると消化管内で凝集して、そのまま便秘されるため消化管吸収には水溶性の要素も必要というわけです。(終わり)

