

生体膜透過性の上昇を目的とするプロドラッグ設計のための薬物動態速度論指針：経口化成功プロドラッグと不成功プロドラッグの特徴

水間 俊
東京薬科大学薬学部医療薬学科

八王子市堀之内1432-1

E-mail: mizuma@ps.toyaku.ac.jp

(論文受付日 August 6, 2008 ;公開日 August 18, 2008)

要旨： 薬物腸管吸収を改善するなど、生体膜透過性の上昇を目的としたプロドラッグをデザインするための薬物動態速度論的指針 (スキーム) を、本学会誌 (CBI Journal) において発表した。このスキームは決定木の構造となっており、成功例である市販プロドラッグや開発中プロドラッグについての薬物動態速度論的特徴を把握することができる。本稿ではそのスキームについて解説を加えるとともに、プロドラッグの実例を上げ、市販プロドラッグはなぜ有効な吸収改善に繋がっているのか、あるいは不成功のプロドラッグはどのようにすれば改善できる可能性があるのかについて概説した。スキームの第1ステップは先ず、取り込み過程における条件式に関して、成功プロドラッグは、受動輸送やトランスポーター介在性輸送により、ドラッグよりも優れていることである。第2ステップでは、排出過程における条件式 (プロドラッグおよびドラッグの排出比) に関するものであり、排出過程の条件が満たされ代謝過程には依存しない場合と、排出過程の条件は満たされておらず代謝過程も含めた総合的な過程として条件を満たしている場合、があることが明らかとなった。一方、報告されている不成功プロドラッグの場合には、取り込み過程、さらに排出過程が条件式を満たしていないことが示された。この場合、ドラッグの管腔側への排出過程あるいはプロドラッグからドラッグへの代謝過程を阻害することが、その改善へと繋がる可能性が明らかとなった。

Key-Words : prodrug, absorption improvement, uptake, efflux, metabolism, transporter, decision tree, clearance, absorption kinetic model

キーワード: プロドラッグ、吸収改善、取り込み、排出、代謝、トランスポーター、決定木、腸管吸収速度論モデル

1. はじめに

薬物の生体膜に対する透過性は体内動態を決定する重要な因子の一つである。薬物が経口投与された場合、腸管から吸収されることが必須であり、薬物の腸管膜透過性が、経口投与後の薬物の体内動態を決定する重要な因子の一つとなっている。経口投与は、投与方法としての簡便性や注射のような苦痛を伴わないなどの利点があるため最も汎用されている方法であり、経口投与を目的とした薬剤の開発は極めて重要である。そのため、いかに薬物を吸収させるかという問題は、医薬品開発において大きな課題である。

例えば、生理活性を持つ薬物候補が見いだされたものの、その腸管吸収性が低く、目的とする薬効やバイオアベイラビリティが得られない場合がある。その吸収を改善するために、いくつかの方法が適用されているが、その中の一つの方法として、薬物候補である活性体薬物分子（ドラッグ）を化学修飾し、プロドラッグ化“prodrugging”する方法がある（図 1）[1]。

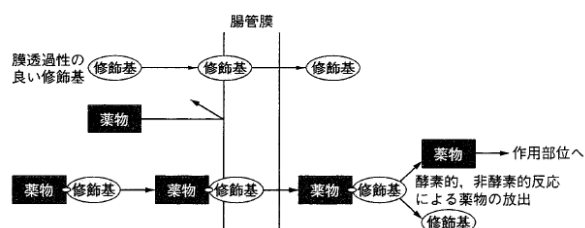


図 1 生体膜透過性の改善を意図したプロドラッグとその概念

しかしながら、この方法による吸収改善の速度論的な方法論は、これまでのところ提示されていない。そこで、吸収改善を意図したプロドラッグ候補がその目的を果たせない場合に、その原因がどこにあるのか、またどのようなことをすればその改善の見込みがあるのかを明確にするあるいは示唆する指針のようなものがあれば、医薬品開発者にとって極めて有益な情報となる。筆者は、そのような指針となることを目的とした薬物動態速度論的スキーム（図 2）を作成し、最近報告した[2、3]。本稿では、理解を深めて頂く為に具体的なプロドラッグの例を挙げ、このスキームについて概説したい。

2. 有効な膜透過性プロドラッグの分類とその基準

このスキームは、条件式 1 に基づき構成され、第

1 ステップの分類である取り込み過程を Uptake clearance を算出することにより、そして第 2 のステップの分類である排出過程を Efflux clearance ratio あるいは Efflux ratio を算出することにより、プロドラッグ（プロドラッグ候補）が 6 つの Case に分類できる。さらに、Case Ib と Case IIIa については、条件式 1 により判断し、Case Ia, Case IIa, Case IIb, Case IIIb については、代謝に関するデータを必要とせず、条件式 1 を使うことなく分類、判断ができる。

$$\frac{CL_{p,i-s} \cdot CL_{d,i-m} + CL_{p,i-s} \cdot CL_{d,i-s} + CL_{met,int} \cdot CL_{d,i-s}}{CL_{p,i-m} \cdot CL_{d,i-s} + CL_{p,i-s} \cdot CL_{d,i-s} + CL_{met,int} \cdot CL_{d,i-s}}$$

$$> \frac{CL_{d,m-i} \cdot f_{d,muc} \cdot IR}{CL_{p,m-i} \cdot f_{p,muc}}$$

Eq. 1

本方法は、プロドラッグ候補化合物だけでなく、すでに市販されているいわゆる成功例プロドラッグに適用することにより、どのような動態速度論的特徴が吸収改善に繋がっているのかということを確認することができる。ただし、要求される改善効果がどの程度かという判断基準、すなわち吸収率の Minimum target に起因する IR（図 3）により、“成功”とするか否かの判断は分かれることになる。IR については、後述の不成功プロドラッグ ME3229 の項でも触れる。

このスキームに基づき明確な結論とするためには、より詳細なデータを得ることが必要であるが、Unbound fraction を 1 と仮定することにより、市販薬を分析、評価し、その概略の理解を深めることを目的とし、プロドラッグの具体例を挙げて解説したい。

3. 各種プロドラッグの薬物動態速度論的特徴

3.1 脂溶性市販プロドラッグ

近年、トランスポーターを利用する市販プロドラッグが散見されてきたが、現在でもほとんどのプロドラッグは、ドラッグよりも脂溶性を高め、受動拡散による膜透過性を上昇させる方法に基づいたものである[1]。したがって、第 1 の取り込み過程においては、プロドラッグはドラッグよりも大となり、先ず Case I に分類できる。

また、一般に薬物は受動拡散により膜透過することから、プロドラッグおよびドラッグについても同

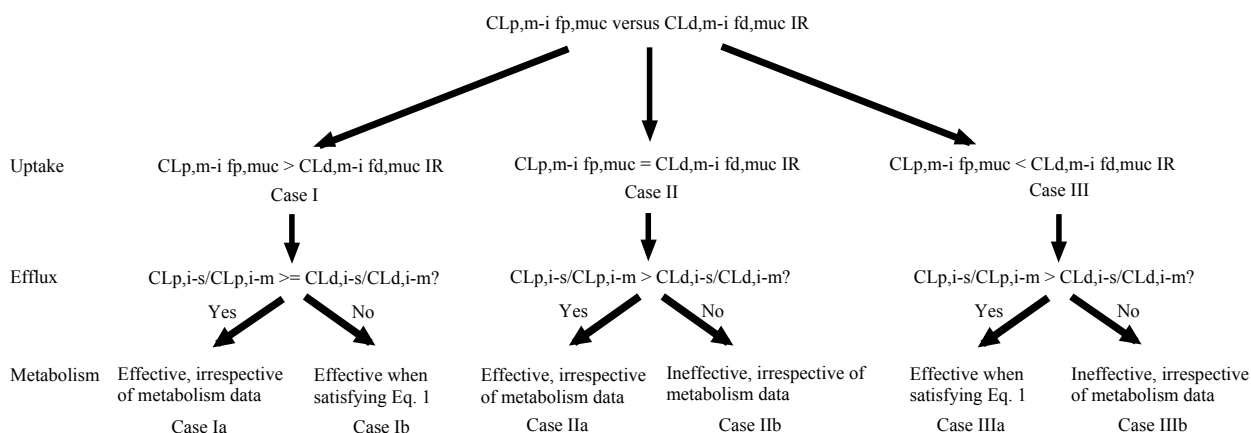


図2 効果的膜透過性プロドラッグのための薬物動態速度論分類と基準

fp,muc, fp,ice, fp,ser はそれぞれ粘膜側、細胞内、血管側におけるプロドラッグの非結合率。fd,muc, fd,ice, fd,ser はそれぞれ粘膜側、細胞内、血管側におけるドラッグの非結合率。CLp,m-i, CLp,i-m, CLp,i-s, CLmet,int はそれぞれプロドラッグについての、粘膜側から細胞内への取り込み輸送クリアランス、細胞内から粘膜側への排出輸送クリアランス、細胞内から血管側への排出輸送クリアランス、固有クリアランス。CLd,m-i, CLd,i-m, CLd,i-s はそれぞれドラッグについての、粘膜側から細胞内への取り込み輸送クリアランス、細胞内から粘膜側への排出輸送クリアランス、細胞内から血管側への排出輸送クリアランス。IR は吸収改善に必要なプロドラッグのドラッグに対する吸収クリアランスの比。

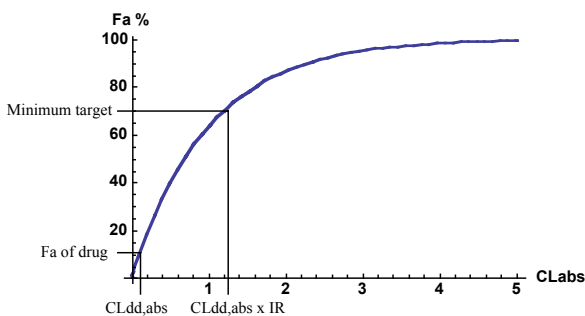


図3 吸収率(Fa)と吸収クリアランス(CLabs)との関係
CLdd,abs, ドラッグの吸収クリアランス; IR, 吸収改善 (minimum target)に必要なプロドラッグのドラッグに対する吸収クリアランスの比

様な膜透過過程が考えられる。すなわち、トランスポーターを介した特殊な輸送は無く、プロドラッグおよびドラッグの管腔側と血管側への排出の割合 (排出クリアランス比) は等しい。したがって、排出過程における第2の評価により Case Ia と分類でき、代謝過程には依存せずに吸収改善に成功している。

すなわち、脂溶性を高めることにより吸収改善を成功させているプロドラッグは、受動輸送による管腔側から腸管組織内への取り込み過程が上昇したことで、受動輸送による排出過程が受動輸送であることが薬物動態速度論的特徴である。ただし、次に述べるように、排出過程が必ずしも受動輸送だけとは限らない。

3.2 Lenampicillin

LenampicillinはAmpicillinの脂溶性化プロドラッグであり (図4)、現在市販されている。Lenampicillin の clogP [4] は 2.21 であり Ampicillin の 1.35 よりも高い。Lenampicillin [5] および Ampicillin [6] の添付文書情報から、ampicillin の主な消失経路が尿中排泄であることに基づき、尿中排泄データからそれぞれ吸収率は 50.4%、21.0%と算出できた。また、膜透過性データに関しては、我々の研究グループにより Caco-2 細胞を用いた実験結果が得られており [unpublished data]、Lenampicillin および Ampicillin の Uptake clearance は、それぞれ 1.74、0.0120 $\mu\text{l}/\text{min}/\text{cm}^2$

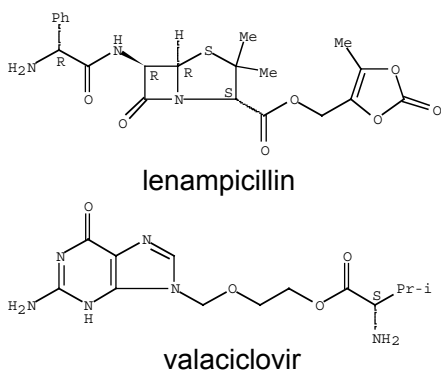


図4 プロドラッグの構造式

であった。このデータから、IR は具体的な値として特定はできないものの、プロドラッグとドラッグの Uptake clearance の間に約 150 倍の開きがあることから、まず、Lenampicillin は Case I に分類されることが判明した。

また、Caco-2 細胞を用いた Efflux 実験により、Lenampicillin および Ampicillin の Uptake clearance ratio (Basal side への Efflux 値を Apical side への Efflux 値で除した値) はそれぞれ、約 0.4 および 1.0 あるいはそれ以上であった。このことから、第 2 のステップである Efflux 過程における評価により、Lenampicillin は Case Ib へと分類できる。したがって、Lenampicillin は代謝過程を含めた条件式 1 を満足することにより、有効な吸収改善に繋がっていることを示している。

3.3 Valaciclovir

近年市販された Valaciclovir は Aciclovir のプロドラッグであり、プロモイェティとして valine が使用されている (図 4)。Valaciclovir の吸収率は 54.2% [7] で、Aciclovir の 15~30% [8] よりも高くプロドラッグ化により、吸収改善がなされている。

clogP[4] は、Valaciclovir が -0.883 であり、Aciclovir の -1.76 よりも高い。また、Valaciclovir はペプチド結合を持たないものの、腸管上皮細胞刷子縁膜にある H⁺/oligopeptide cotransporter (PEPT1) を介して上皮細胞内に取り込まれることが報告されている [7]。したがって、Valaciclovir の取り込み過程は Aciclovir よりも速く、第 1 のステップの分類では、Case I と判断できる。

また、Valaciclovir および Aciclovir の Efflux 過程に関しては、トランスポーターが関与することは報告されていないため、受動拡散により排出されていると考えることが妥当であろう。したがって、Valaciclovir は、第 2 の分類により、Case Ia に位置づけられる成功プロドラッグであることが明らかとなった。

3.4 ME3229

ME3229 は ME3277 のプロドラッグであり、ME3277 の吸収率は約 1% であるのに対して、ME3229 の吸収率は約 10% であったことから不成功 (effective では無い) のプロドラッグとされている [9]。ME3229 は、ME3277 分子の 2 カ所が修飾されているダブルプロドラッグであり、従来のプロドラッグに比べてより複雑な分子構造となっているが、ここでは他のプロドラッグと同様に扱い評価を行ってみた。

ME3229 の Uptake clearance は、Warfarin のそれと同等であり、ME3277 よりも高い値であると報告さ

れている。しかしながら、ME3277 の吸収率は 1% であるため、プロドラッグ化により成功したといえる吸収率を得るには、IR として極めて高い値が条件となる。したがって、第 1 の Uptake clearance に基づく評価では、どの分類となるかという判断は難しい。

一方、第 2 の Efflux における評価では、ME3277 の管腔側への Efflux 値は血管側への Efflux 値よりも高いことが明らかになっており、したがって Case a に分類される。このことから、ME3229 は Case Ia, Case IIa あるいは Case IIIa のどれかに分類されることになる。

ここで、吸収率が約 10 倍上昇していることから、IR の値が低ければ“成功”と判断することになるが、ME3229 は吸収率そのものの値が低いことから、不成功と判断されている。したがって、これに対応する Case は Case IIIa のみとなる。すなわち、条件式 1 を満足するなんらかの改善方法が必要となる。

ME3277 は管腔側へトランスポーターを介して有意に排出されると報告されている。したがって、改善方法の一つとしてはまず、その排出過程を阻害することが当然のことながら挙げられるが、さらにその他の方法が本スキームにより明らかになった。それは、代謝酵素を阻害し、Metabolic clearance を減少させることであり、この場合には、たとえ膜透過性 (輸送性) を変えることができなくても、修正

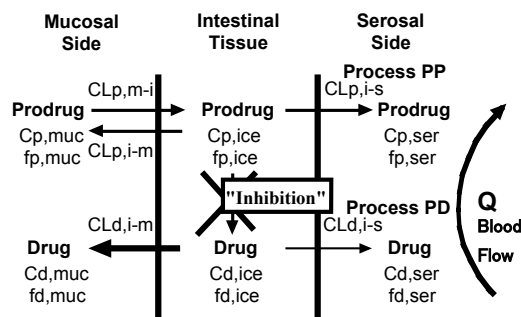


図5 プロドラッグ吸収過程における代謝阻害
各パラメーターの説明は図2を参照

することができることを示している (図 5)。

4. おわりに

添付文書からも窺えることであるが、数十年前から使用されている医薬品は、近年開発された医薬品と比べて情報が少なく、なぜ? どのように? という問いの答えが見出せない場合に多々遭遇する。本テーマである経口化プロドラッグについても同様の状況であり、我々が目にすることができるのは“結果オーライ”的な医薬品がほとんどである。

そんな中で、失敗学なるものが出現した為である

うか、不成功例としてのプロドラッグに関する論文を目にすることができ、市販薬に対して比較対象となる情報、データを得ることができた。同時に、吸収改善のための薬物動態学的観点からの理論的方法論が確立されていないことをあらためて認識することができ、本稿のような解析、分類へと繋げることができた。

今後は、成功例だけではなく、皆が問題意識を持てるような内容であれば、積極的に失敗例を報告して頂きたいと、CBIJ の編集委員の一人としても、願っている。

謝辞：本稿を含めた関連の研究には、薬学研究奨励財団からの助成に支えられました。

参考文献

- [1] 水間 俊、吸収促進：プロドラッグ（化学修飾）化による方法、生物薬剤学（改訂第2版、林 正弘、谷川原祐介編）、南江堂、2007年、pp.162-167
- [2] T. Mizuma, Pharmacokinetic strategy for designing orally effective prodrugs overcoming biological membrane barriers: proposal of kinetic classification and criteria for membrane-permeable prodrug-likeness. *Chem-Bio Informatics Journal*, **8**, 25-32 (2008).
- [3] T. Mizuma, Presystemic metabolism and transport in intestinal absorption: orally effective prodrugs. Presented at APSTJ (Academy of Pharmaceutical Science and Technology, Japan) Global Education Seminar East, Tokyo, July 1, 2008
- [4] SciFinder Scholar 2007, American Chemical Society.
- [5] バラシリン錠添付文書、日本オルガノン、2007年
- [6] ビクシリンカプセル添付文書、明治製菓、2005年
- [7] C. MacDougall, B. J. Guglielmo, Pharmacokinetics of valaciclovir. *J Antimicrob. Chemother.*, **53**, 899-901 (2004).
- [8] L.Z. Benet, L.B. Sheiner, Design and optimization of dosage regimens: pharmacokinetic data. In Gilman AG, Goodman LS, Rall TW, Murad F, editors. *The pharmacological basis of therapeutics*, 7th ed., New York: Macmillan Publishing Co., 1985, pp. 1663-1733.
- [9] N. Okudaira, Y. Tatebayashi, C. S. Graham, I. Komiya, Y. Sugiyama, A study of the intestinal absorption of an ester-type prodrug, ME3229, in rats: active efflux transport as a cause of poor bioavailability of the active drug. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **294**, 580-587 (2000).