

セッション 2 薬物バイオアベイラビリティの改善 セッションチェアからのメッセージ

金沢大学薬学部
創剤科学研究室
辻 彰

1. はじめに

創薬化学者は、ややもすると *in vitro* での実験結果を基に、標的とする受容体や酵素に対し最高の活性を示す「切れ味のよい」医薬品を求める傾向があるが、これは大きな誤りである。1950年代にいわゆる pH 分配仮説が提唱されて以来、生体外由来の異物としての薬物はその脂溶性に依存して生体内組織細胞膜を単純拡散の機構により透過すると広く信じられてきたために、創薬化学者は pH 分配仮説に照らして合理的な分子デザインと思いこんでいるくらいがある。そのために高脂溶性で、水に難溶なものが開発候補として挙げられ、開発途中でドロップアウトすることが多い。事実、開発中止のケースの約 30% は薬物動態の不具合、即ち、低い吸収率、低血中濃度レベル、速いクリアランス等、に起因する。前臨床および臨床開発の段階で数多くの開発候補化合物がドロップアウトすることは、それまでの研究投資を無駄にすることであり、創薬において憂慮すべき重大な問題である。

2. 本セッションの意図するところ

本セッションでは、経口投与後のバイオアベイラビリティ (BA) はどのようにすれば改善できるか、を話題にする。全身循環系への絶対 BA は (1) 薬物の経口投与量、消化管内での溶解性と膜透過性、に加えて (2) 消化管・肝臓における初回通過効果によって決定される。このことは医薬品開発に関わる創薬・創剤研究者が十分に理解している問題でありながら、開発候補化合物の動物種差のみならずヒトにおける BA を予測する王道がないために、失敗を繰り返しているのが現状である。薬物動態学はトランスポーター研究にみられるように近年著しい発展を遂げているが、本セッションでは本問題に関する研究の進展状況を踏まえ、ヒトにおける BA 予測性とその改善の方策を展望してみたい。

5名のパネラーは、経口剤の薬剤学・製剤学研究および薬物動態研究領域のエキスパートである。In vitro 膜透過性から *in vivo* 消化管吸収性の予測、コンピュータ解析による経口吸収性の予測性とその限界、製薬企業における BA 改善に向けた製剤学的・動態学的な実践、腸管における初回通過効果の評価システムと種差の克服、などについての各パネラーの講演の後に、総合的視点に立って、ヒトにおける BA の予測性につき徹底的に討論したい。

3. セッションチェアからのメッセージ

本セッションの総合討論に先立ち、セッションチェアの立場から、私見を述べておきたい。

標的とする組織・細胞に薬物を移行させるには、生体にとって本来異物であるはずの薬物と組織細胞膜に備わるトランスポーターによる輸送の方向性との間の関係には二面性があることを理解しておく必

要がある。すなわち、水溶性であるために脂質二重層で構築される細胞膜を単純拡散の機構では透過できないと思われる。ラクタム抗生物質が内向きのプロトン勾配を駆動力とする二次性能動輸送体であるオリゴペプチドトランスポーターPEPT1 によって小腸上皮細胞内に吸収されるように、ある種の薬物は吸収トランスポーターによって効率的に消化管から吸収されること、その一方で一次性能動輸送体であるATPの直接的な消費によって機能するMDR, MRPなどのABC(ATP binding cassette)トランスポーターによって多くの薬物が細胞外に効率的に排除されること、である¹⁾。事実、小腸上皮細胞にはMDR1やMRP2など排出トランスポーターが発現し、異物の管腔から門脈への透過障壁として機能している。にもかかわらず、それらの基質でありながらヒトでのBAがほぼ完全に近い薬物、例えばMDR1の基質であるグレパフロキサシン、アザセロン、キニジン、ジゴキシンやMRP2の基質であるメトトレキサートなど、が存在する。このような膜輸送における二面性の概念は多くの薬物で徐々に実証されつつある。

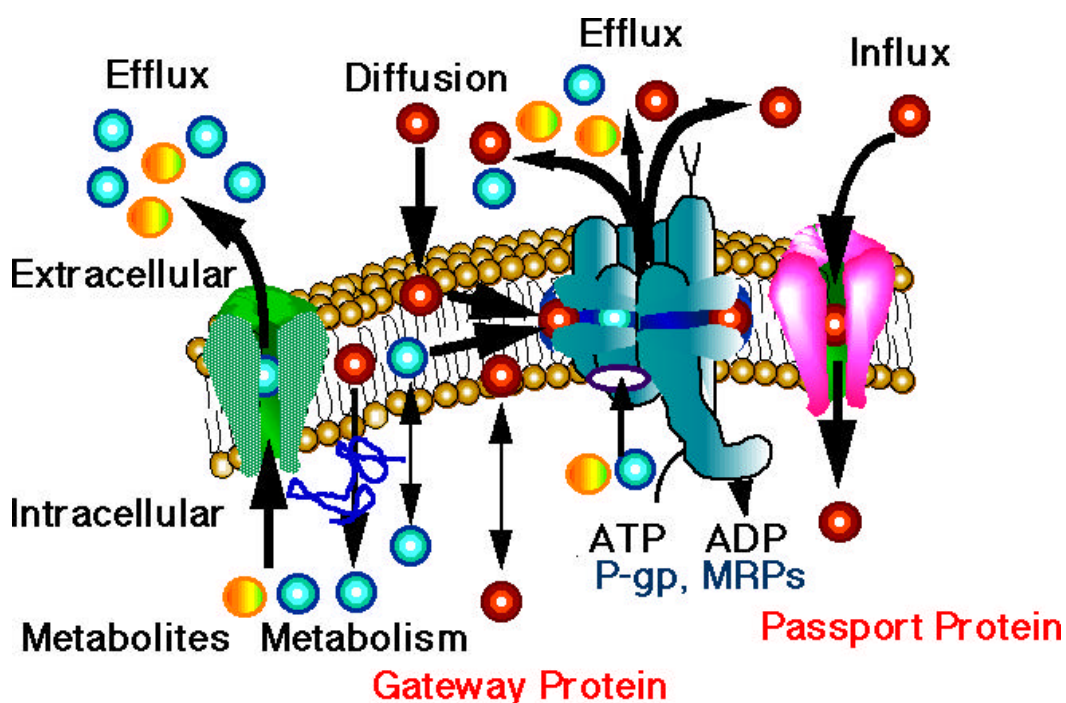


図1 パスポートタンパク質とゲートウェイタンパク質の概念図

この概念を普遍化して、各組織に発現するトランスポーター群は、その分子認識・輸送の多様性によって、条件(規格)(パスポートコードと呼ぶことにする)を備えたもの」の細胞内侵入を許すパスポートタンパク質 Passport Protein と条件(規格)を備えていないもの」を代謝または排出輸送するゲートウェイタンパク質 Gateway Protein が機能分担することによって比較的low molecular weight 異物に対する膜透過制御機構として働いている」という「パスポートゲートウェイタンパク質仮説」を提唱したい。図1にはその概念を示した。上述のように医薬品となった薬物のなかには、MDR1などの排出輸送系に認識されるものであっても、消化管吸収の良好なものも多数存在することから、それら薬物は、旅行者の国境を越えての通過を保証するパスポートのように、その化学構造中に書き込まれたパスポートコードが認識され、細

胞内への透過を許すパスポートタンパク質によって運ばれていることが考えられる。一方、パスポートタンパク質の有無に関わらず脂質二重層に侵入した脂溶性分子に対しては、膜内に向けて開口する排出ポンプのポアを介して ATP のエネルギーを消費して膜外に放出する。このポンプによる輸送を免れて細胞内に侵入した薬物は、次のゲートウエイタンパク質、すなわち P-450 の様な代謝酵素により化学変換され、ABC トランスポーターあるいは他の二次性トランスポーターを介して細胞外に排出される。この仮説は、現時点では実証されていない。最近この仮説に関連する、興味ある発見があった。作用を異にし、かつ化学構造に類似性のない水溶性・脂溶性の抗菌薬に対して E.Coli が多剤耐性を示す機構が、プロトン勾配依存性の異物排出ポンプ AcrB の結晶構造解析から明らかとなった²⁾。E.Coli の内膜に埋め込まれた AcrB の脂質二重膜の膜外近傍のポアとその下端にある中央の空洞 (central cavity) から側方ペリプラズムに向かって窓が開口しており、水溶性の抗菌薬は膜外ポアを介して、脂溶性抗菌薬は膜内空洞を介してプロトンの移動に伴って輸送され、AcrB の上部開口部と連結するローブ状の外膜ポアリンの開口部より菌体外に放出される²⁾。この巧妙な多剤排出の機構が哺乳動物細胞の排出ポンプにも適用できるかどうかは、今後の研究に待たれる。

上記の話題を提供し、各パネラーとフロアーとの討論から将来を展望したい。

参考文献

- 1) 辻 彰. 薬物の生体膜輸送機構解析を基盤とした体内動態抑制に関する研究, 薬物動態, 15: 112-135 (2000).
- 2) Murakami, S., Nakashima, R., Yamashita, E. and Yamaguchi, A. Crystal structure of bacterial multidrug efflux transporter AcrB. Nature, 419: 587-593 (2002).