

生体膜バリアーを克服する有用な経口プロドラッグを デザインするための薬物動態速度論的戦略： 膜透過性プロドラッグらしさの速度論的分類と基準の提案

水間 俊*

東京薬科大学薬学部医療薬学科薬物動態制御学

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

要旨

経口吸収性を改善する方法の一つであるプロドラッグ化 (Prodrugging) を合理的にデザインするための方法を、薬物動態速度論の因子から提案した。著者らが既報において確立した腸管吸収における薬物速度論モデルを基に、プロドラッグの吸収動態 (プロドラッグおよびプロドラッグからドラッグへの代謝、それらの膜輸送) の数学モデル式を誘導した。ドラッグの吸収の場合とを比較し、プロドラッグ化により腸管膜透過性が改善する場合について、分類した。これらの分類は、プロドラッグおよびドラッグの動態特性の条件に基づき行い、実験結果データとの関連づけを行った。すなわち、まず、腸管組織への取り込みクリアランスにおけるデータの比較を行い分類される。次に排出クリアランスにおけるデータ比較により分類される。最後に、プロドラッグからドラッグへの代謝クリアランスにおける条件が提示され、場合によっては、代謝クリアランスデータは不要である。これらにより、対象プロドラッグが吸収改善を行うことができるか否か、できないとすればどの過程に問題があるのかが明らかにできる。このように本論文では、これらの一連の分類、基準を提案し、開発早期段階におけるプロドラッグの医薬品候補化合物の評価選択を行える一方法として期待される。

キーワード：プロドラッグ、合理的ドラッグデザイン、膜透過、腸管吸収、速度論的戦略、
経口投与プロドラッグ、速度論的分類

領域区分：医薬品研究と毒性研究支援システム