

氏 名	ばん とう ひろ と 坂 東 博 人
学位(専攻分野)	博 士 (薬 学)
学 位 記 番 号	薬 博 第 386 号
学位授与の日付	平 成 9 年 3 月 24 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 4 条 第 1 項 該 当
研究科・専攻	薬 学 研 究 科 薬 学 専 攻
学位論文題目	プロドラッグ化による薬物経皮吸収改善に関する皮膚拡散モデルに基づく理論的考察

	(主 査)			
論文調査委員	教 授 橋 田 充	教 授 宮 嶋 孝 一 郎	教 授 乾 賢 一	

論 文 内 容 の 要 旨

近年、経皮治療システムに対する臨床の評価の高まりと共に、難吸収性薬物の吸収促進を目的として新しいプロドラッグ修飾法や吸収促進剤の開発が活発に進められている。しかしこれらの大部分は試行錯誤的に進められているために促進効果も不十分であり、吸収とその促進を総合的に議論することができる経皮吸収型製剤の設計理論の確立が強く望まれている。そこで本研究では、皮膚の生理学および解剖学的特性を考慮した皮膚拡散モデルに基づいた解析を基盤とし、プロドラッグ化修飾と吸収促進剤適用とを合理的に組み合わせることによって成立する新しい吸収促進法を考案した。さらに、皮膚が高い薬物代謝能を備えていることから、プロドラッグの経皮吸収動態を代謝過程を含めて定量的に解析し、親薬物への変換速度も考慮したプロドラッグの設計理論を構築した。

I. プロドラッグ化と促進剤適用との組み合わせによる経皮吸収改善法の確立

皮膚拡散モデル解析に基づき、吸収促進剤 1-geranylazacycloheptan-2-one (GACH) の作用機構より薬物の物性と促進効果との関係を整理すると、オクタノール/水分配係数 ($PC_{oct/w}$) が 0.5 程度の薬物に最も高い効果が得られることが予測される。そこで、多様な物理化学的特性を有する薬物に対し広く適用可能な吸収促進法を開発するために、プロドラッグ化による薬物物性の制御と組み合わせる手法を考案し、acyclovir をモデル薬物として吸収促進法の理論的設計を行った。*in vitro* 系において、GACH によるラット皮膚前処理により、acyclovir ($PC_{oct/w}=0.0123$) と比較し、化学修飾により脂溶性を増した acyclovir butyrate ($PC_{oct/w}=0.402$) では顕著に皮膚透過が促進され、さらに脂溶性の異なる一連の acyclovir プロドラッグにおいて、脂溶性から理論的に予測される促進効果と実際の効果が良好に一致した。以上より、モデル解析に基づき理論的にプロドラッグの吸収動態を予測することが可能となり、さらに吸収促進剤適用と組み合わせた経皮吸収促進法的最適化設計にも本アプローチが応用可能であることが明らかとなった。

II. 代謝を伴う薬物経皮吸収動態の解析

経皮投与されたプロドラッグは皮膚中で速やかに親薬物に変換されるため、プロドラッグ化と吸収促進剤適用の組み合わせによる吸収改善現象の解析においては、両アプローチが薬物の拡散と分配のみでなく皮膚内代謝に与える影響を総合的に議論することが必要である。そこで角質層に極性経路と非極性経路の存在を考え、さらに角質層以下の層には均一に分布した加水分解酵素による一次速度式で表わされる親薬物への変換過程を仮定した二枚膜皮膚拡散モデルを構築した。本モデルに対して Fick の拡散式を解き、プロドラッグと親薬物に関する累積透過量の式を誘導した後、高速ラプラス逆変換アルゴリズムによる数値計算と組み合わせることにより代謝を伴う薬物の経皮吸収動態解析法を確立した。解析の結果、acyclovir プロドラッグの acyl 基の炭素数と皮膚内代謝速度定数との間に皮膚ホモジネート実験から得られた結果とほぼ対応する関係が認められ、実際の皮膚透過中における代謝が本モデル解析法により評価できることが示された。

Ⅲ. 代謝を伴う薬物の *in vivo* 経皮吸収動態の評価法の確立

プロドラッグの経皮吸収動態に対し *in vivo* 条件下での親薬物への変換過程を考慮した総合的な検討を行うことを目的として、投与部位において初回通過効果により代謝を受ける薬物の吸収動態に対して一般的に適用可能な deconvolution 解析法を考案した。そこで、ラットに acyclovir プロドラッグを経皮投与後の尿中排泄動態に対し本法を適用し、その経時的な吸収動態を得た後結果に対して皮膚拡散モデルに基づき解析を行った。結果の一例として、*in vivo* での代謝速度定数が *in vitro* の結果に比べ有意に高いことが示され、皮膚ホモジネート実験や *in vitro* 透過実験と *in vivo* 条件では酵素活性が異なることが示唆されると共に、本モデル解析を用いて薬物吸収の *in vivo/in vitro* 相関について代謝過程を含めて定量的に評価することが可能となった。

Ⅳ. 経皮吸収改善効果に及ぼす皮膚中代謝の影響の解析

以上の知見を踏まえ、皮膚中代謝がプロドラッグの経皮吸収動態に及ぼす影響をさらに詳細に検討する目的で、acyclovir valerate の構造異性体の皮膚透過性を比較検討すると共に、より脂溶性の高いモデル薬物として butylparaben を選択しコリンエステラーゼ阻害剤 (diisopropylfluorophosphate (DFP)) を適用条件下における皮膚透過性を評価した。acyclovir valerate とその構造異性体の間では、代謝速度に差はあるものの、プロドラッグ全体の透過量には有意な差は認められなかった。一方、butylparaben の透過量は酵素阻害剤の適用により30%以上も減少した。こうした現象は皮膚拡散モデルに基づくシミュレーションにより再現され、促進剤無処理皮膚ではおよそ100程度の $PC_{oct/w}$ 値を有するプロドラッグが、親水性の親薬物に効率的に変換されることによって最も効果的に吸収促進されることが明らかとなった。一方、GACH と組み合わせた場合には、皮膚中代謝が透過に及ぼす影響も変化し、acyclovir valerate 程度の脂溶性を持つ薬物においても、角質層以下の層で効率よく親薬物に変換されることにより透過が促進されることが示された。以上より、プロドラッグ設計における、脂溶性および親薬物への変換速度と皮膚透過性との関係が明らかとなった。

以上、モデル解析を基盤とした吸収動態予測に基づき、プロドラッグ修飾と吸収促進剤適用とを組み合わせた新しい吸収促進法の設計理論を構築した。さらに代謝過程を組み込んだ皮膚拡散モデルを用いて薬物の吸収動態を解析することにより、皮膚中代謝が皮膚透過に及ぼす影響を総合的に議論することが可能

となった。こうした知見は、将来の経皮吸収型製剤の開発に貢献するものと思われる。

論文審査の結果の要旨

近年、難吸収性薬物の経皮吸収促進を目的として新しいプロドラッグ修飾法や吸収促進剤の開発が活発に進められているが、その大部分は試行錯誤的に進められているため促進効果も不十分であり、吸収とその促進を総合的に議論することができる経皮吸収製剤の設計理論の確立が望まれている。筆者は、生理学および解剖学的特性を考慮した皮膚拡散モデルに基づく解析を基盤とし、プロドラッグ修飾と吸収促進剤適用を合理的に組み合わせることによって成立する新しい吸収促進法を考案した。さらに、プロドラッグの経皮吸収動態を代謝過程を含めて定量的に解析し、親薬物への変換速度も考慮したプロドラッグの設計理論を構築した。皮膚拡散モデル解析に基づき、吸収促進剤 1-geranyl azacycloheptan-2-one (GACH) の促進効果を対象薬物の物性と関連づけて整理すると、オクタノール/水間分配係数 ($PC_{oct/w}$) が 0.5 程度の薬物に最も高い効果が得られることが予想される。そこで、多様な物理化学的性質を有する薬物に適用可能な吸収促進法を開発するために、プロドラッグ化による薬物物性の制御と組み合わせる手法を考案し、acyclovir ($PC_{oct/w}=0.0123$) をモデル薬物として *in vitro* 皮膚透過実験によりその効果を評価した結果、化学修飾を施した一連の acyclovir プロドラッグにおいて、吸収促進効果が脂溶性から理論的に予測される効果と良好に一致し、本アプローチの有用性が証明された。また、吸収過程における皮膚内代謝についても、定量的解析が可能となることを明らかにした。次に、プロドラッグの経皮吸収動態に対し *in vivo* 条件下での親薬物への変換過程を考慮した総合的な検討を行うことを目的として deconvolution 解析法を考案し、ラットに acyclovir プロドラッグを経皮投与後の尿中排泄動態に本法を適用して得た吸収プロファイルをモデル解析することにより、薬物吸収の *in vivo/in vitro* 相関を代謝過程を含めて定量的に解析することに成功した。以上の結果を踏まえ、皮膚中代謝がプロドラッグの経皮吸収動態に及ぼす影響を、皮膚拡散モデルに基づくシミュレーションと代謝速度の異なる各種プロドラッグを用いた実証的検討の両面から解析した結果、脂溶性および親薬物との変換速度と皮膚透過性を総合的に関連づけることが可能となった。

以上、著者は皮膚拡散モデル解析を基盤とした吸収動態予測に基づき、プロドラッグ修飾と吸収促進剤適用を組み合わせた新しい吸収促進理論を構築し、その有用性を明らかにした。

よって、本論文は博士（薬学）の論文として価値あるものと認める。

更に、平成 9 年 3 月 3 日論文内容とそれに関連した口頭試問を行った結果合格と認めた。