

(徳島大学院・薬)

○日比野 有紀, 藤原 崇, 小林 進一, 木原 勝,  
坂本 久美子, 山内 あい子, 中馬 寛

## 1. はじめに

母乳保育は、乳児保育における最良の方法であるが、母体に薬物を投与する際、母乳を介した乳児への薬物暴露が懸念される。また、妊婦の薬物治療においては、投与された薬物が胎盤を通過し、胎児に悪影響を及ぼす危険性がある。したがって、授乳婦や妊婦の薬物治療における医薬品の安全性に関する情報は、乳児や胎児のリスク管理において極めて重要であるが、入手可能なヒトに関する情報は非常に少ないので実情である。

本研究では、母乳中と母体血漿中の薬物濃度の比 (*M/P ratio*) を薬物の母乳移行性の指標として、また臍帯静脈血中と母体血漿中の薬物濃度の比

(*F/M ratio*) を胎盤通過性の指標として、QSAR 解析<sup>1)</sup>により薬物の物理化学的性質から母乳移行性および胎盤通過性を予測することを試みた。

## 2. 方法

### 2.1 母乳移行性の解析

今回解析に用いる*M/P ratio* は総薬物濃度(遊離型薬物濃度+結合型薬物濃度)であるから、*M/P* は(1)式のように表される。ここで、 $C^M$  は母乳中(milk) 薬物濃度、 $C^P$  は母体血漿中(plasma) 濃度、 $C_f$  は遊離型(free) 薬物濃度、 $C_b$  は結合型(protein-bound) 薬物濃度を意味する。

$$M/P = C^M/C^P = (C_f^M + C_b^M) / (C_f^P + C_b^P) \quad (1)$$

また総薬物濃度には(2), (3)式の関係がある。ここで  $PB$  は母乳中( $PB_M$ )、母体中( $PB_P$ )におけるタンパク結合率である。

$$C^M = C_f^M / (1 - PB_M) \quad (2)$$

$$C^P = C_f^P / (1 - PB_P) \quad (3)$$

(2), (3)式を(1)式に代入すると、

$$M/P = \frac{C_f^M \times (1 - PB_P)}{C_f^P \times (1 - PB_M)} \quad (4)$$

$$1 - PB = \frac{C_f}{C_f + C_b} = \frac{1}{1 + (C_b / C_f)} \quad (5)$$

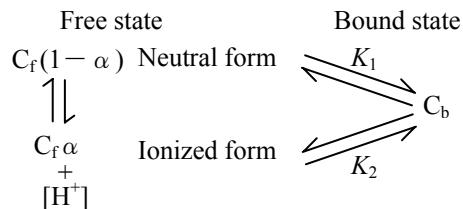


図 1. タンパク結合モデル<sup>2)</sup>

ここでタンパク結合のモデル(図 1)より、実効的なタンパク結合定数である  $K$  は(6)式で表される。よって、(4)式は、(7)式で表される。

$$K = \frac{C_b}{C_f} = \frac{K_1 K_2}{K_1 + K_2} \quad (6)$$

$$M/P = \frac{C_f^M \times (1 + K^M)}{C_f^P \times (1 + K^P)} \quad (7)$$

(7)式の両辺の対数をとると

$$\log M/P = \log(C_f^M / C_f^P) + \log[(1 + K^M) / (1 + K^P)] \quad (8)$$

$C_f = C_{un} / f^{un}$  の関係を代入すると、(9)式となる。 $f^{un}$  は母乳中( $f^{un}(M)$ )、母体血漿中( $f^{un}(P)$ )における分子型分率であり、 $C_{un}$  は分子型薬物濃度を意味する。

$$\begin{aligned} \log M/P &= \log(C_{un}^M / C_{un}^P) + \log[f^{un}(P) / f^{un}(M)] \\ &\quad + \log[(1 + K^M) / (1 + K^P)] \end{aligned} \quad (9)$$

(9)式における各項を  $f_1 \sim f_3$  の 3 つの関数に分別して考えると、(10)式となる。

$$\log M/P = f_1 + f_2 + f_3 \quad (10)$$

$$\textcircled{1} \quad f_1 = \log(C_{un}^M / C_{un}^P)$$

母乳中、母体血漿中の分子型薬物濃度の比を表す。

血漿中から母乳中への薬物の移行に関しては pH 分配仮説に従った図 2 のような機構が考えられており、膜を透過する薬物は分子型薬物である。このような膜透過が起こるとき、分子型薬物は、その薬物の分子サイズや脂溶性などの影響を受けながら 2 相に分配される。

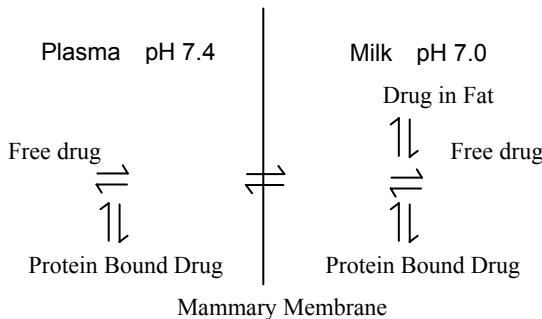


図2. 血漿・母乳間の薬物分布様式<sup>3)</sup>

$$\textcircled{2} \quad f_2 = \log[f^{\text{un}}(\text{P}) / f^{\text{un}}(\text{M})]$$

母体血漿中と母乳中、各相における分子型薬物の割合を表しており、この値は各相の pH と薬物の pKa を用いて (11), (12) 式により計算される。ヒトの血漿の pH は約 7.4、母乳の pH は約 7.0 である。

$$\text{Acidic drugs} \quad f^{\text{un}} = \frac{1}{1 + 10^{(\text{pH}-\text{pKa})}} \quad (11)$$

$$\text{Basic drugs} \quad f^{\text{un}} = \frac{1}{1 + 10^{(\text{pKa}-\text{pH})}} \quad (12)$$

$$\textcircled{3} \quad f_3 = \log[(1+K^{\text{M}}) / (1+K^{\text{P}})]$$

母乳中と血漿中の薬物のタンパク結合率の差に関する項であるが、母乳中タンパク結合率が知られているケースは稀である。

## 2.2 胎盤通過性の解析

薬物の胎盤通過性機構についても、2-1 の母乳移行性と同様に考えると、(13) 式が成り立つ。

$$\begin{aligned} \log F/M &= \log(C^{\text{F}}_{\text{un}} / C^{\text{M}}_{\text{un}}) + \log[f^{\text{un}}(\text{M}) / f^{\text{un}}(\text{F})] \\ &\quad + \log[(1+K^{\text{F}}) / (1+K^{\text{M}})] \end{aligned} \quad (13)$$

ここで、 $C^{\text{F}}$  は臍帯静脈血中 (fetal) 薬物濃度、 $C^{\text{M}}$  は母体血漿中 (maternal) 薬物濃度を意味する。また、 $f^{\text{un}}$  は、母体血漿中 ( $f^{\text{un}}(\text{M})$ )、臍帯静脈血

中 ( $f^{\text{un}}(\text{F})$ ) における薬物の分子型分率を意味する。

(13) 式における各項を  $f_1 \sim f_3$  の 3 つの関数に分別して考えると、(14) 式が成り立つ。

$$\log F/M = f_1 + f_2 + f_3 \quad (14)$$

$$\textcircled{1} \quad f_1 = \log(C^{\text{F}}_{\text{un}} / C^{\text{M}}_{\text{un}})$$

臍帯静脈血中、母体血漿中の分子型薬物濃度の比を表し、母乳移行と同様に、膜透過に関する項である。

$$\textcircled{2} \quad f_2 = \log[f^{\text{un}}(\text{M}) / f^{\text{un}}(\text{F})]$$

母体血漿中、臍帯静脈血中の各相における分子型薬物の割合を表しているが、臍帯静脈血、母体血漿の pH はそれぞれ約 7.36, 7.4 であり、両相の pH 差はほとんどない。このため、 $f_2$  の項は 0 に近似される。

$$\textcircled{3} \quad f_3 = \log[(1+K^{\text{F}}) / (1+K^{\text{M}})]$$

臍帯静脈血中、母体血漿中のタンパク結合率の差に関する項であるが、臍帯静脈血中タンパク結合率が知られているケースは稀であり、その値の推定は非常に困難である。

タンパク結合定数  $K \ll 1, K \gg 1$  によって薬物群を分類することで、(14) 式を以下のように変形することができる。

(i)  $K \ll 1$  のとき、

$$f_3 = \log[(1+K^{\text{F}}) / (1+K^{\text{M}})] \doteq \log 1 = 0$$

よって、

$$\log F/M = \log(C^{\text{F}}_{\text{un}} / C^{\text{M}}_{\text{un}})$$

(ii)  $K \gg 1$  のとき、

$$f_3 = \log[(1+K^{\text{F}}) / (1+K^{\text{M}})] = \log(K^{\text{F}} / K^{\text{M}}) \quad (15)$$

よって、

$$\log F/M = \log(C^{\text{F}}_{\text{un}} / C^{\text{M}}_{\text{un}}) + \log(K^{\text{F}} / K^{\text{M}}) \quad (16)$$

## 3. 結果・考察

### 3.1 M/P ratio の予測

解析に用いた  $\log M/P$  はすべてヒトのデータとし、文献より収集した。Atkinson, Begg らによつて導かれた式<sup>4)</sup>を用いて  $\log[(1+K^{\text{M}}) / (1+K^{\text{P}})]$  を予測したところ、 $\log P$  と  $\log[(1+K^{\text{M}}) / (1+K^{\text{P}})]$ との間に多重共線性が確認された。そこで、目的変数  $\log M/P$  に対して説明変数を薬物の分子量 ( $\log MW$ )、n-オクタノール/水分配係数 ( $\log P$ )、分子型分率の比 ( $\log[f^{\text{un}}(\text{P}) / f^{\text{un}}(\text{M})]$ )とした線形重回帰分析を行った結果、予測式 (17) が得られ

た。

$$\begin{aligned}\log M/P = & -1.713(\pm 0.563)\log MW \\ & + 0.073(\pm 0.060)\log P \\ & + 1.000(\pm 0.388)\log[f^{\text{un}}(P)/f^{\text{un}}(M)] \\ & + 3.635(\pm 1.339)\end{aligned}\quad (17)$$

$n = 45, r = 0.894, s = 0.296, F = 54.36$

式の係数の符号から、分子サイズが小さく、脂溶性が高く、血漿中における分子型分率が大きい薬物ほど母乳中に移行しやすいことが示され、想定した  $M/P$  相の分配メカニズムを反映している（図 3）。

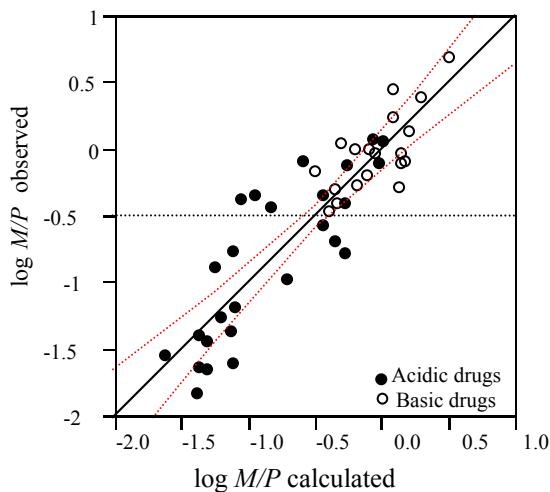


図 3.  $\log M/P$  予測値・実測値

### 3.2 $F/M$ ratio の予測

#### 3.2.1 $\log P$ による分類

タンパク結合率と  $\log P$  または  $\log D$  の間には（18）、（19）式のような非線形型回帰モデルが報告されている<sup>5)</sup>。

$$\frac{1}{PB-1} \doteq k_1 \times \exp(\log P(D)) + k_2 \quad (18)$$

$$PB = \frac{k_1 \times \exp(\log P(D)) + k_2}{k_1 \times \exp(\log P(D)) + k_2 + 1} \quad (19)$$

（19）式のモデルに準じ、本研究のデータセットにおけるタンパク結合率と  $\log P$  との関係を求めたところ、図 4 および（20）式に示される関係が成立した。図 4 で、薬物が  $\log P = 2$  付近でタンパク結合率の高い群と低い群とに分かれることか

ら、 $\log P < 2$  の薬物群が  $K << 1$  の薬物群に対応し、 $\log P \geq 2$  の薬物群が  $K >> 1$  の薬物群に対応するとした。

$$PB = \frac{0.214 \times \exp(\log P) + 0.177}{0.214 \times \exp(\log P) + 1.177} \quad (20)$$

$n = 25, r = 0.805, s = 0.212$

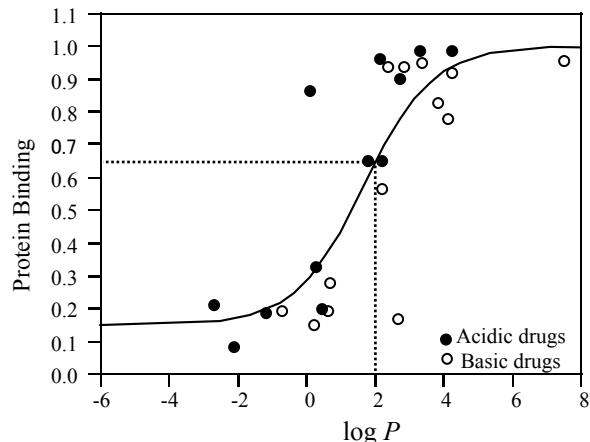


図 4. タンパク結合率と  $\log P$  の関係

#### 3.2.2 $\log P < 2$ の薬物群

解析に用いた  $\log F/M$  はすべてヒトのデータとし、文献より収集した。目的変数  $\log F/M$  に対し説明変数  $\log MW$ 、 $\log P$  とした線形重回帰分析の結果、予測式（21）が得られた。

$$\begin{aligned}\log F/M = & -1.324(\pm 1.076)\log MW \\ & -0.151(\pm 0.065)\log P + 2.877(\pm 2.714)\end{aligned}\quad (21)$$

$n = 14, r = 0.841, s = 0.171, F = 13.30$

式の係数の符号から、分子サイズが小さく、脂溶性が低いものほど胎盤を通過しやすいことが示され、 $F/M$  相の分配メカニズムを反映したものとなった（図 5）。

一般に、脂溶性の高い薬物は胎盤を通過しやすいと言われているが、今回の QSAR 解析では、 $\log F/M$  に対して  $\log P$  は負の係数値をとった。これは母体の血清脂質（リポタンパク）濃度が胎児側より約 2 倍高く、母体血漿環境は胎児血漿より疎水性が高いことを反映していると考えられる。

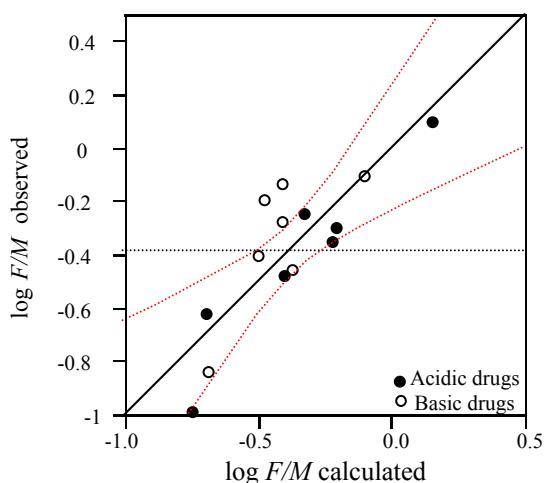


図 5.  $\log F/M$  予測値・実測値

### 3.2.3 $\log P \geq 2$ の薬物群

目的変数  $\log F/M$  に対し説明変数を  $\log MW$ ,  $\log P$  と設定した線形重回帰分析を行った結果、有意な式は得られなかった。 $\log P \geq 2$  の薬物群では、タンパク結合率の差に基づく関数  $f_3$  の影響が大きいと考えられ、今回の説明変数では  $f_3$  に対応する効果が充分に取り入れることができず、今後の課題とした。また、今後、データセットの拡充、説明変数の検討を行う必要があると考えられる。

## 4. まとめ

QSAR 解析から求められたこれらの重回帰式は、薬物の母乳移行および胎盤通過について、分配メカニズムをよく反映したものとなった。また、これらの式を利用すれば、ヒトのデータが報告されていない薬物についても、その化合物情報から母乳移行性や胎盤通過性の予測が可能であると考えられる。

本研究により、多様な臨床データを対象とする医療薬学分野にも QSAR を適用できることが明らかとなった。このような手法は、今後、clinical QSAR として薬物治療や医薬品開発において幅広く発展していくものと期待される。

## 謝辞

本研究の遂行にあたり、京都大学名誉教授・エミルプロジェクト代表 藤田稔夫先生から貴重なご助言をいただき、ここに謝意を表します。

## 参考文献

- [1] Eric J Lien, SAR - Side Effects and Drug Design, Marcel Dekker, New York and Basel,( 1987)
- [2] Toshio Fujita, Biological Correlation-The Hansch Approach. in "Advance in chemistry series, Number 114", American Chemical Society, Washington, D.C. pp. 80-97 (1973)
- [3] Fleishaker JC, Desai N, McNamara PJ. Factors affecting the milk-to-plasma drug concentration ratio in lactating women ; physical interactions with protein and fat. *J Pharm Sci.*, 76, 189-93 (1987)
- [4] Atkinson HC, Begg EJ. Prediction of drug concentrations in human skim milk from plasma protein binding and acid-base characteristics. *Br J Clin Pharmacol.*, 25, 495-503 (1988)
- [5] Yamazaki K, Kanaoka M. Computational prediction of the plasma protein-binding percent of diverse pharmaceutical compounds. *J Pharm Sci.*, 93, 1480-94 (2004)