

# QSAR によるヒトにおける薬物の胎盤通過性と母乳移行性予測：

## Clinical QSAR の試み

日比野 有紀、坂本 久美子、小林 進一、木原 勝、中馬 寛、山内 あい子  
(徳島大 院薬)

### 【緒言】

母乳を介した乳児への薬物暴露や胎盤を通過した薬物の胎児に及ぼす悪影響が懸念されるが、授乳婦や妊婦の薬物治療における医薬品安全性情報は非常に少ない。そこで、本研究では、母乳中(milk)と母体血漿中(plasma)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(fetal plasma)と母体血漿中(maternal plasma)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。

### 【方法】

#### 1. 薬物移行性モデル

A 相から B 相への生体膜を介した薬物移行に関して、単純拡散を想定すると図 1.のようなモデルが成り立つ。移行可能な薬物は、タンパク結合していない遊離型で、かつ分子型の薬物(C<sub>un</sub>)であり、生体膜を通過する際には、分子サイズ(log MW; molecular weight)脂溶性(log P; n-octanol/water partition coefficient)などの因子が関与すると考えられる。また、各相における分子型分率(f<sup>un</sup>)の差や、タンパク結合率(PB)の差も薬物の移行性に影響を与えると考えられる。

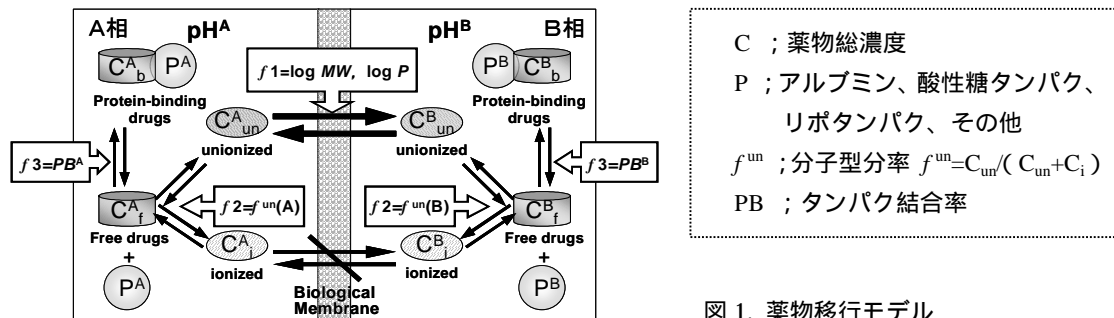


図 1. 薬物移行モデル

薬物移行性の指標となる、A 相と B 相の薬物濃度の比 A/B ratio は(1)式で表され、(1)式の各項は f1~f3 の三つの関数に分別される。ここで、K は実効的なタンパク結合定数で、K=C<sub>f</sub>/C<sub>b</sub>である<sup>2)</sup>。

$$\log A/B = \log (C_{un}^A / C_{un}^B) + \log [f^{un}(B) / f^{un}(A)] + \log [(1+K^A) / (1+K^B)] \quad (1)$$

$$= f1 (\text{膜通過}) + f2 (\text{分子型分率}) + f3 (\text{タンパク結合})$$

f1 = log (C<sub>un</sub><sup>A</sup>/C<sub>un</sub><sup>B</sup>) [膜通過に関する項]:

A 相、B 相における分子型薬物濃度の比を表す。分子型薬物が生体膜を通過するとき、薬物固有の分子の大きさ(log MW)脂溶性(log P)などの影響を受けながら二相に分配される。

f2 = log [f<sup>un</sup>(M)/f<sup>un</sup>(F)] [分子型薬物の割合を表す項]:

各相における分子型薬物の存在割合を表す。この分子型分率の値は、各相における溶液の pH と薬物の酸解離定数 pKa によって式(2)(3)により決定される。

$$\text{Acidic drugs} \quad f^{un} = 1 / (1 + 10^{(pH - pKa)}) \quad (2), \quad \text{Basic drugs} \quad f^{un} = 1 / (1 + 10^{(pKa - pH)}) \quad (3)$$

f3 = log [(1+K<sup>A</sup>)/(1+K<sup>B</sup>)] [タンパク結合率の差に関する項]:

A 相と B 相のタンパク結合率の差を反映した項。各相におけるタンパク濃度、脂質濃度などの違いにより、薬物のタンパク結合率に差が生じる。

## 【結果・考察】

### 1. 母乳移行性の解析と $M/P$ ratio の予測

母乳 pH は約 7.0 で血漿 pH7.4 より低く、母乳中の脂質濃度は血漿中の約 6 倍高い。したがって、薬物移行には、 $f_1$  および  $f_2, f_3$  項が関与すると考えられる。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 らによって導かれた式<sup>3)</sup>を用いて  $\log[(1+K^M)/(1+K^P)]$  を予測したところ、 $\log P$  と  $\log[(1+K^M)/(1+K^P)]$  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  $\log MW$ 、 $\log P$ 、 $\log[f^{un}(P)/f^{un}(M)]$  とした線形重回帰分析を行った結果、予測式(4)が得られた。式(4)から、分子量が小さく、脂溶性が高く、血漿中における分子型分率の大きな薬物ほど母乳中に移行しやすいことが示された。この結果は、薬物の母乳移行性について想定した分配メカニズムをよく反映するものであった。

$$\log M/P = -1.713(\pm 0.563)\log MW + 1.000(\pm 0.388)\log [f^{un}(P)/f^{un}(M)] + 0.073(\pm 0.060)\log P + 3.635(\pm 1.339) \quad (4)$$

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

### 2. 胎盤通過性の解析と $F/M$ ratio の予測

胎児血漿 pH は約 7.36 で母体血漿 pH7.4 とほぼ等しいため、両相の pH 勾配は無視することができる。また、母体側の血漿脂質(リポタンパク)濃度は胎児側より約 2 倍高いことから、薬物移行には  $f_1$  および  $f_3$  項が関与すると考えられる。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。薬物のタンパク結合率と  $\log P$  の関連を解析し  $\log P < 2$  薬物群と  $\log P \geq 2$  薬物群の二群に分け、目的変数を  $\log F/M$ 、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、予測式(5)(7)が得られた。さらに、分子の極性の及ぼす効果を調べるために双極子モーメント ( $|\mu|$ ) を説明変数として加えたところ、 $\log P < 2$  薬物群において予測式(6)が得られた。(5)(7)式から、分子量が小さく脂溶性が低い薬物ほど胎盤を通過しやすい傾向があることが示された。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、 $\log F/M$  が  $\log P$  に対して負の依存を示したことから、妊娠母体側の血漿リポタンパク濃度が胎児側より有意に高いため脂溶性の高い薬物ほど母体側に残留しやすいと考えられる。

#### $\log P < 2$ 薬物群

$$\log F/M = -1.299(\pm 0.579)\log MW - 0.144(\pm 0.048)\log P + 2.811(\pm 1.448) \quad (5)$$

$n = 18, r = 0.870, s = 0.149, F = 23.40$

$$\log F/M = -1.204(\pm 0.349)\log MW - 0.092(\pm 0.036)\log P + 0.026(\pm 0.024)|\mu| + 2.521(\pm 0.872) \quad (6)$$

$n = 15, r = 0.938, s = 0.082, F = 27.00$

#### $\log P \geq 2$ 薬物群

$$\log F/M = -0.515(\pm 0.485)\log MW - 0.0733(\pm 0.0731)\log P + 1.451(\pm 1.115) \quad (7)$$

$n = 10, r = 0.881, s = 0.133, F = 12.08$

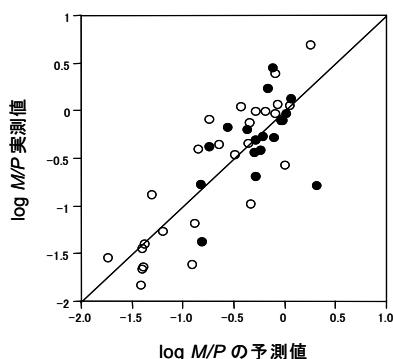


図 2.  $\log M/P$  予測値・実測値

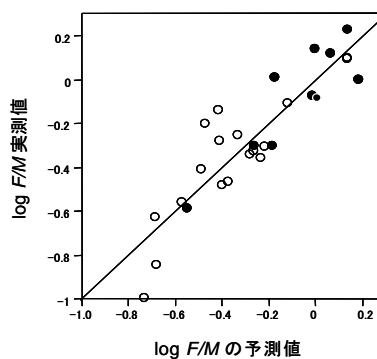


図 3.  $\log F/M$  予測値・実測値

$\log P < 2$  薬物群  
 $\log P \geq 2$  薬物群

#### 引用文献

- 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) 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)