

水に溶けにくい薬物の溶解度を改善し、血中薬物濃度や薬効を向上させる技術を開発

徳島大学ヘルスバイオサイエンス研究部の宮本理人特任助教、徳島大学ヘルスバイオサイエンス機能分子合成薬学分野の根本尚夫准教授、徳島大学ヘルスバイオサイエンス医薬品機能生化学分野の土屋浩一郎教授らの研究グループは、水に溶けにくい薬物の溶解度を改善し、血中薬物濃度や薬効を飛躍的に向上させる技術の開発に成功しました。本研究は米国化学会が発行する *Molecular Pharmaceutics* 誌に掲載されます。

(報道概要)

本研究グループは、現在臨床で使用されている薬品の中で最も水溶性が低いものの一つとされる、脂質異常症治療薬、フェノフィブラートに対し、対称型分岐鎖オリゴグリセロール (BGL) を用いた化学修飾を施すことにより、水への溶解度が 2000 倍以上向上することをこれまでに示してきました。今回、脂質異常症のモデル動物である、高脂肪食負荷マウスに対して本薬剤を投与したところ、フェノフィブラートに比べて約 10 倍の強い血中脂質低下作用を有することを世界で初めて見出しました。また、正常ラットにおける血中薬物濃度はフェノフィブラートに比べ、5-10 倍高く推移することがわかり、本技術によりフェノフィブラートの水溶性が向上した結果、薬物の吸収が改善し、薬効の著しい改善に繋がったものと考えられます。

また、一般的に水溶性の低い薬物は食事と一緒に服用しないと十分に吸収されないということが知られており、実際、12 時間絶食させたラットにおけるフェノフィブラートの血中薬物濃度は自由摂食下の半分程度に減弱していました。しかし、BGL による修飾を行ったフェノフィブラートの血中薬物濃度は絶食の有無による影響を受けないことを世界で初めて示しました。

詳細については別紙資料参照

本件について、取材の上、報道いただきますようお願いいたします。

お問い合わせ先

<本研究内容について>

徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部

特任助教

宮本理人 tel; 088-633-7252

licht_corresp2011[at]yahoo.co.jp

<分岐鎖オリゴグリセロールについて・共同研究のお申し込みについて>

徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部

機能分子合成薬学分野 准教授

根本尚夫 tel; 088-633-7284

nem[at]tokushima-u.ac.jp

1

研究の背景

医薬品の開発のためには、そのリードとなる候補化合物に高い生理活性があり、かつ毒性が低いことはもちろんですが、その薬物が体内で良好に吸収され、標的臓器に分布することが実際に服用して生体に効果的に作用するには大切です。そのためには化合物の物性、特に、水溶性—脂溶性のバランスが適切であることが重要とされています。しかしながら、高い生理活性と良好な物性を両立させることは容易ではありません。特に、難水溶性の化合物がリード候補であることは少なくなく、医薬品開発の現場では水に溶けにくい化合物の溶解度を向上させる技術が求められています。

今回の発見

本研究グループは、現在臨床で使用されている薬品の中で最も水溶性が低いものの一つとされる、脂質異常症治療薬、フェノフィブラートに対し、対称型分岐鎖オリゴグリセロール (BGL)を用いた化学修飾を施すことにより、水への溶解度が 2000 倍以上向上することをこれまでに示してきました。今回、脂質異常症のモデル動物である、高脂肪食負荷マウスに対して本薬剤を投与したところ、フェノフィブラートに比べて約 10 倍の強い血中脂質低下作用を有することを世界で初めて見出しました。また、正常ラットにおける血中薬物濃度はフェノフィブラートに比べ、5-10 倍高く推移することがわかり、本技術によりフェノフィブラートの水溶性が向上した結果、薬物の吸収が改善し、薬効の著しい改善に繋がったものと考えられます。

また、一般的に水溶性の低い薬物は食事と一緒に服用しないと十分に吸収されないということが知られており、実際、12 時間絶食させたラットにおけるフェノフィブラートの血中薬物濃度は自由摂食下の半分程度に減弱していました。しかし、BGL による修飾を行ったフェノフィブラートの血中薬物濃度は絶食の有無による影響を受けないことを世界で初めて示しました。

BGL について

BGL は 1992 年に根本准教授が創出したオリジナル化合物であり、小さい分子にもかかわらず極めて高い極性を有しています。本研究で用いた三量体 BGL のみならず、この構造を繰り返すことにより、より極性の強い大型の BGL を作成することもできます。この極性は pH の影響を受けづらく、連結方法を適切に選ぶことにより、プロドラッグとしてさまざまな化合物に簡単に応用可能です。BGL の生物学的安全性に関してもすでに細胞と齧歯類のレベルで極めて高い安全性を確認しており、論文として公表しております。

本研究の社会的意義（医薬品開発コストの低減+患者さんの経済的負担低減+QOL の向上）

医薬品の研究開発には平均 15 年以上という長い年月を要し、リード候補化合物から上市される医薬品となる成功確率は 0.009% 程度と試算されています。この中には化合物の水への溶解度が低すぎたために市販に至れなかった化合物が多く含まれていますが、そのような難水溶性の開発候補化合物に本技術を適用することにより、医薬品開発の成功率が向上し、開発コストも下げることが可能と考えられます。また、これまですでに各企業が保有している

過去の医薬品候補化合物に対し本技術を適用することで、低コストかつ速やかに新たな医薬品を創出できるのではないかと期待できます。

また、すでに上市されている医薬品に対しても本技術を適用することで投与量を大幅に減らすことができる薬剤が相当数存在すると思われ、医療費の軽減はもとより、服用時の患者さんの負担や経済的な負担も減らすことができると期待できます。

さらに、前述のように、難水溶性薬物は食事の際に服用しないと十分な血中薬物濃度が得られませんが、本技術はその制限を解決し、食事の時間にかかわらず服用できる可能性が期待できるため、コンプライアンスの向上にも役立つものと考えられます。

キーワード

リード化合物； 医薬品開発時のスタートとなる化合物。最初に生理活性が見出された天然物や低分子化合物、既知の生理活性物質など。リード化合物に類似する多数の化合物を合成し、最適なものを最終候補化合物として選び出し、臨床試験を実施する。

極性； 水への溶けやすさを示す性質

プロドラッグ； 活性を持つ薬物そのものではなく、吸収の向上などを狙って、化学修飾をすること。体内では多くの場合速やかにその部分が分解される。

コンプライアンス； 医師の処方通りの薬物を服用すること。服用時間などに制限のある薬物は一般的にコンプライアンスが低下しやすく、治療上の問題点となっている。

論文情報

本研究内容は米国化学会が発行する *Molecular Pharmaceutics* 誌に掲載されます。5月14日(米国時間)付けで内容がオンライン公開されております。

A novel prodrug strategy for extremely hydrophobic agents; - Conjugation to symmetrically branched glycerol trimer improves pharmacological and pharmacokinetic properties of fenofibrate.

Licht Miyamoto, Masashi Watanabe, Chiaki Taoka, Mai Kono, Yosuke Tomida, Tsuyoshi Matsushita, Masaki Kamiya, Hatsuhiko Hattori, Keisuke Ishizawa, Shinji Abe, Hisao Nemoto and Koichiro Tsuchiya.

Molecular Pharmaceutics (2013), in press. DOI: 10.1021/mp400133j,

<http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/mp400133j>

なお、本研究は JST 育成研究(JST イノベーションサテライト徳島)の研究助成をうけて実施されました

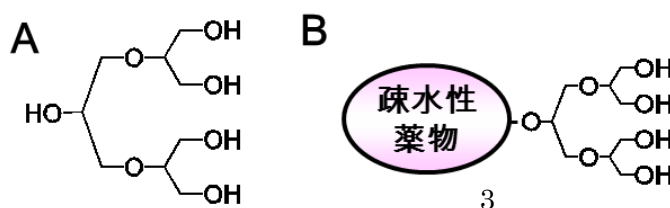


図1 三量体 BGL の構造 (A) と その使用方法 (B)

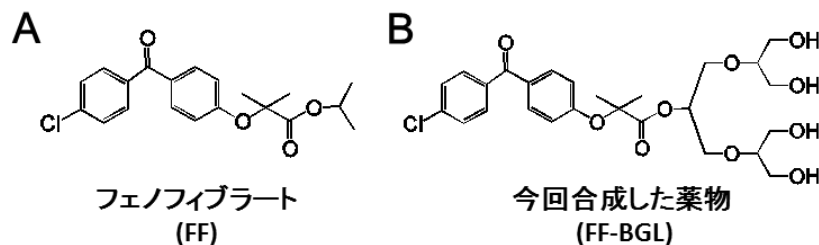


図2 本研究に用いたフェノフィブラート (A) と その BGL 誘導体 (B)

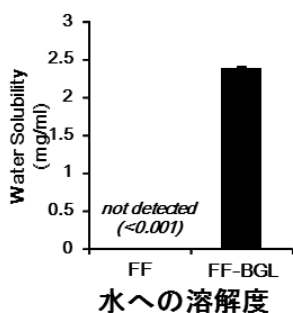


図3 水への溶解度

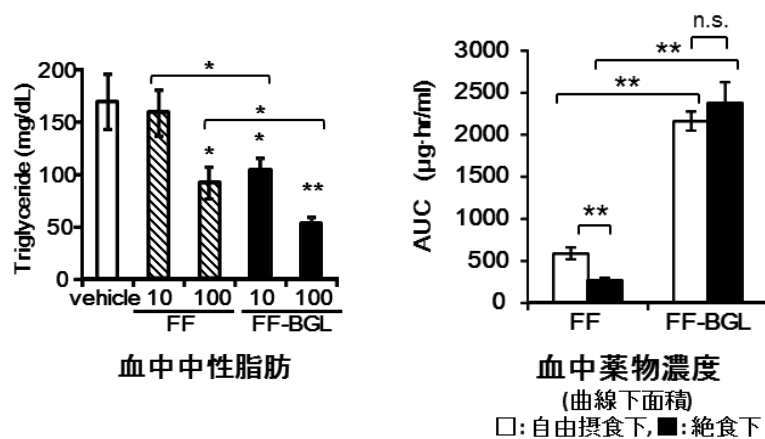


図4 高脂肪食負荷マウスにおける血中中性脂肪低下作用

図5 正常ラットにおける血中薬物濃度