

アンテドラッグステロイドとは

Q：プロドラッグであるとステロイドであっても副作用が少なく安全性が高いと聞きますが、アンテドラッグステロイドはどうか。

A：代謝されると活性が低下する薬物を「アンテドラッグ」といい、逆に代謝されることで活性が高まる薬物を「プロドラッグ」といいます。アンテドラッグステロイドは皮膚や気管支等の局所で薬理効果を示したのち、速やかに薬効を消失するようにデザインされているため、プロドラッグと同様、副作用が少なく安全性が高いといわれています。

代謝されると失活(活性が低下する場合も含む)する薬物を「アンテドラッグ」といい、逆に代謝されることで活性化(活性が高まる場合も含む)する薬物を「プロドラッグ」といいます。

医薬品によっては、投与部位で強い薬効を示して欲しいものの、全身的には望ましくない作用を示すことがあります。アンテドラッグは局所で薬理効果を示したのち、全身系では速やかに薬効を消失するようにデザインした薬です。代表例はステロイドアンテドラッグです。

ステロイドは全身作用に基づく副腎分泌機能低下や免疫抑制作用などの副作用のために適用が制限されます。ステロイド構造の中に代謝されやすい部位を導入し、その部位を修飾して、臓器滞留性と薬効の増大を図り、吸入、点鼻、点眼、経皮投与といった方法で投与します。主なアンテドラッグの例として、ブデソニドやプロピオン酸フルチカゾンがあります(表1参照)。アンテドラッグはステロイド薬の局所適用を可能にし、ステロイド療法の進展に大きく貢献したといえます。

一方、アンテドラッグとは正反対にプロドラッグは代謝されて初めて活性を示します。代謝臓器を選択することによって局所作用を目的としたり、全身作用を目的とすることができます(表2参照)。

吸収率を増大して全身作用を増強しようとする場合、プロドラッグは肝臓や血液に到達した後、効率良く活性体に変換されて高い血中濃度を維持することが望ましく、反対に、局所的な薬理効果を目的とする場合では投与部位に滞留して代謝変換した活性体が薬理効果を示すことが望ましくなります。このような薬物濃度を達成するには、投与部位(経鼻投与の場合は微粘膜、経皮投与の場合は皮膚)および肝臓、肺、血液などの臓器における代謝活性化をコントロールする必要があります。

【 皮膚における代謝について 】

皮膚で代謝され失活するアンテドラッグは全身に移行してもほとんど効果を示さないため、全身作用型の外用剤には用いられません。全身作用型のプロドラッグは局所では効果(副作用)を発現せず全身の効果が期待できる理想の主薬となり得ますが、本邦の外用剤には用いられていません。

表 1. 主なアンテドラッグステロイド

成分名	分類	剤形	主な製品例
ジフルプレドナート	医療用	外皮用剤	マイザー軟膏
酪酸プロピオン酸ヒドロコルチゾン	医療用	外皮用剤	パンドル軟膏
ブデソニド	医療用	吸入	パルミコート、シムビコート
プロピオン酸フルチカゾン	医療用	点鼻	フルナーゼ
		吸入	フルタイド、アドエア、フルティフォーム
プレドニゾン吉草酸エステル酢酸エステル	医療用	外皮用剤	リドメックスコーワ軟膏
	OTC	外皮用剤	オイラックスPZ軟膏、ムヒアルファEX、リビメックスコーワ軟膏
ベクロメタゾンプロピオン酸エステル	医療用	吸入	キューバル
		点鼻	リノコート、サルコート
		外皮用剤	プロパデルム軟膏
ヒドロコルチゾン酪酸エステル	OTC	外皮用剤	セロナ軟膏、エスアランH軟膏

表 2. 主なプロドラッグステロイド

成分名	分類	剤形	主な製品例	目的
シクレソニド	医療用	吸入	オルベスコ	嗄声や口腔カンジダを減少
プレドニゾンファルネシル酸エステル	医療用	外皮用剤	ファルネゾンゲル	炎症部位での取り込み増加

外用剤の中には、経口剤などに用いられていた主薬を使用しているものがあります。経口剤などに用いられている主薬を外用剤化(特に経皮吸収型製剤)するメリットには主に以下の5つがあります。

- ①消化管や肝臓での初回通過効果を受けにくい
- ②作用部位が局所の場合には効率よく主薬を到達させる
- ③製剤を容易に適用・除去でき、効果(吸収)のオン・オフが簡便である
- ④徐放化などの製剤技術により効果の持続性が期待できる
- ⑤効果が持続するため、経口剤と比較して服薬回数が減るなどの理由から、患者のQOLが向上する

ステロイド剤の特徴である全身性副作用の軽減は望ましいものであり、小児や高齢者、糖尿病患者など、外用ステロイド剤吸収後の影響において特に注意が必要な人に対しても、より安全性の高い薬剤を選択することができます。

【 参考資料 】

- 1) 今井輝子, ファルマシア, Vol.48, No.7, 2012
- 2) マルホホームページ <http://www.maruho.co.jp/>
- 3) 各社添付文書
- 4) 鍋島俊隆, 調剤と情報, Vol.19, No.1, 2013