

## 1. 薬物の消化管吸収における膜透過性と溶解性の関係

薬物の消化管からの吸収率は、膜透過性、溶解性および消化管腔内及び粘膜中での安定性によって決定される。したがって、経口投与後の吸収率を考える場合には、(安定性に問題がない薬物では)膜透過性、溶解性の二つの要因をきちんと評価しておく必要がある。近年、Caco-2 単層膜などを用いた *in vitro* での膜透過性データから、ヒト経口投与後の薬物吸収率を予測した結果が多数報告されているが、これはあくまでも薬物を溶液として投与した場合(または投与後薬物が極めて速やかにかつ完全に溶解する場合)の吸収率であり、溶解性に問題がある薬物の吸収は溶解速度が律速となるため、いくら膜透過性が高くても吸収率は当然低くなることに十分留意すべきである。それでは、水に対する溶解性が乏しい薬物の場合、その膜透過性を評価することにどれだけの意味があるのだろうか? 図 1 は、薬物の消化管吸収性予測ソフトの一つである *GastroPlus* を用いて、経口投与後の吸収率に及ぼす膜透過性(ヒト小腸膜に対する透過性)と溶解性(溶解度)の関係を simulate した結果である。図より一定の吸収率を得るために必要な膜透過性の値は、溶解度が低い薬物ほど、その溶解度に依存して急激に変化することが明らかである。また図 2 は、溶解度が低い薬物(図は溶解度 = 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$  の薬物の場合)の経口吸収性改善を目的として、製剤を微粒化した場合の粒子径と吸収率との関係を、膜透過性が異なる薬物毎に示している。膜透過性が低い薬物の場合には、いくら粒子径を小さくしてもほとんど吸収改善効果が得られないのに対し、膜透過性が高い薬物では微粒化に伴って顕著な吸収率の増加が認められている。この様に、溶解性の低い薬物に対しても、その経口吸収性を予測する上で薬物の膜透過性の評価は極めて重要であり、特に将来的な製剤化の方向性を考える上で膜透過性に関する情報をきちんと整理しておく必要がある<sup>1)</sup>。

## 2. 薬物の消化管吸収における transporter の寄与

小腸は、元来栄養分を消化・吸収するための臓器であり、食物の消化産物の中から、糖、

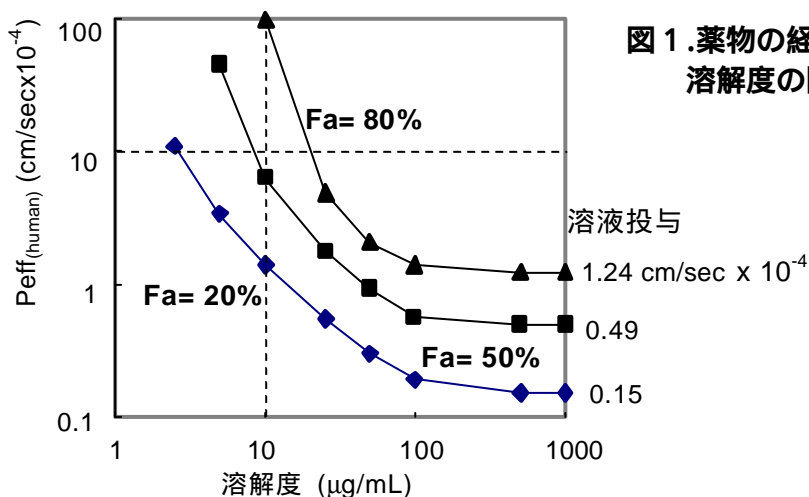


図 1. 薬物の経口吸収における膜透過と溶解度の関係

投与量: 100 mg  
 剤形: Suspension  
 粒子径: 10  $\mu\text{m}$

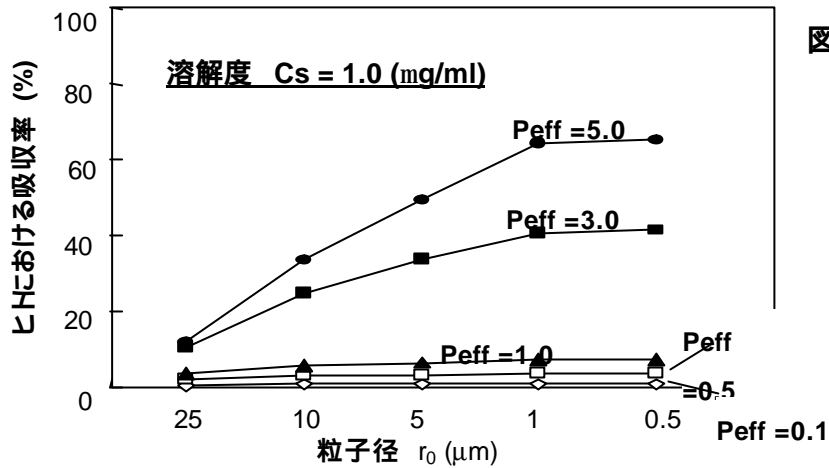


図2. 難溶性薬物の経口吸収率に及ぼす粒子径の影響

Peff: ヒト小腸膜透過性 (cm/sec x 10<sup>-4</sup>)

アミノ酸など体内に必要な物質を効率よく吸収するための数多くの transporter が存在している。しかしながら、生体必須物質でない薬物の場合にも、ごく一部のものは小腸から能動的に吸収される場合がある。これは、薬物の構造がある種の生体必須物質と類似しており、その transporter を利用して吸収されるものと考えられる。代表的な例としては、ある種のアミノβ-ラクタム抗生物質や ACE 阻害薬などが、ジペプチド輸送系 (PepT1) を介して H<sup>+</sup> との共輸送によって吸収されることが知られている<sup>2)</sup>。その基質となる化合物の共通した構造として、分子内にペプチド構造を持つことが必要と考えられてきたが、最近では、ペプチド構造を持たなくても輸送される化合物が見出されており、基質特異性は完全には解明されていない。しかし、一般に低分子量のペプチド様化合物はこの輸送系によって運ばれる可能性があり、その様な薬物では脂溶性が低いにもかかわらず高い吸収性を示すと考えられる。したがって、ペプチドあるいはペプチド様医薬品の開発を行う場合には、その吸収に PepT1 が関与するか否かを評価しておく必要がある。その他、ガバペンチン、バクロフェンなどのアミノ酸類似薬物がアミノ酸輸送系を介して吸収されることが報告されており、この様な薬物に対しても同様な注意が必要であろう。

一方、消化管の粘膜上皮細胞には、P-糖タンパク (P-gp) を始めとした排泄方向への transporter が存在し、外来異物の体内への侵入を阻止するためのバリアーとしての働きを担っていることが明らかにされている。P-gp は極めて広い基質認識性を有しており、特に、受動拡散による膜透過が容易な高脂溶性物質の細胞外汲み出しに働くため、一般的に脂溶性が高く、また塩基性化合物が P-gp の基質基質となりやすい。しかしながら、ある種のペプチドなどが P-gp に認識されるとの報告もあり、基質特異性の解明には今後より詳細な検討が必要であると思われる。これまで、抗癌剤やステロイド剤をはじめとした多くの医薬品が P-gp の基質となることが明らかにされ、それら薬物では消化管粘膜に対する透過性がその脂溶性から考えられるよりも、有意に低くなることが報告されている<sup>3)</sup>。しかしながら、現在までに、P-gp の影響によって吸収率が変動(低下)することが臨床的に確認されている薬物はジゴキシシン、シクロスポリン、タクロリムス、タニノロール、タキソールなど数種にすぎず、P-gp の基質でありながら経口投与後ほぼ 100%に近い良好な吸収を示す薬物も少なくない。これは、(1) P-gp による汲み出しを受ける薬物でも、もともとの膜

透過性が十分に高ければ、経口投与後最終的にはほぼ完全に吸収される、(2) 投与量が少ないジゴキシンやタクロリムスの場合には P-gp が飽和せず薬物は効率よく排泄されるものの、経口投与量が多い場合には消化管細胞中濃度が上昇し P-gp が飽和を示す可能性がある、などの理由によると考えられる。図 3 は、簡単な膜透過モデルを用いて P-gp の基質となる薬物の吸収方向への膜透過に及ぼす粘膜側濃度の影響を simulate し、受動的な膜透過性のみが 10 倍異なる 2 つの薬物間で濃度依存性を比較したものである (P-gp に対する affinity は A,B とも等しい)。

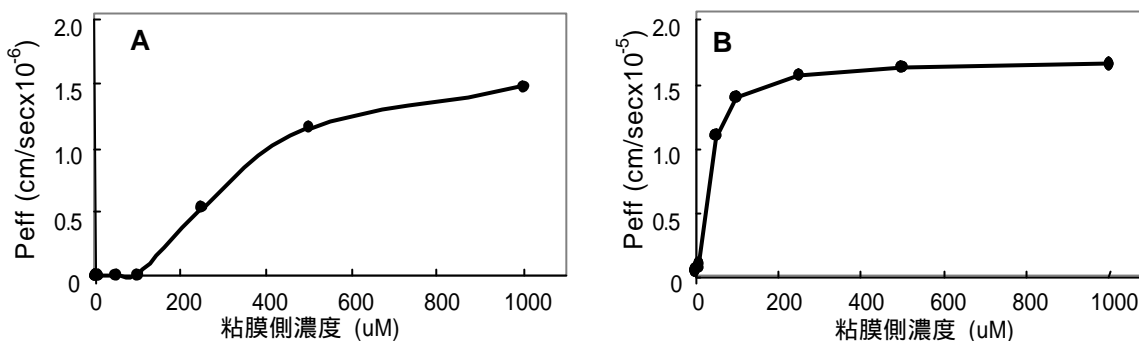


図 3 .P-gpの基質となる薬物の吸収方向への膜透過性に及ぼす粘膜側濃度の影響  
Bの図は、受動的な膜透過性のみがAの10倍高いとしてsimulateした結果

図 3 より、受動的な膜透過性が変化すると、P-gp に対する affinity は同じでも粘膜側濃度の上昇に伴う Peff の変化のパターンが大きく異なることがわかる。すなわち、受動的な膜透過性が大きな場合には、粘膜側から細胞内への薬物流入速度が速いため、粘膜側の濃度が低いところで P-gp に飽和が生じ、それより高い濃度範囲では見かけ上 Peff に対する P-gp の影響はほとんど観察されない。このような場合、実験条件の設定の仕方によっては、この薬物は P-gp の基質とはならない、という誤った結果を導きかねないため特に注意が必要である。また、もし実際のヒト消化管膜の透過性が図 3 の様であるとすると、経口投与後の吸収に及ぼす P-gp の影響は、投与量とその薬物の passive な膜透過性に大きく依存することになる。すなわち、A のような透過性パターンを示す薬物では、投与量の増加によって吸収性が変化しやすく、P-gp の飽和による吸収の非線形が観察されやすいが、B の様な薬物では一定以上の投与量では膜透過性は一定となり、P-gp による吸収低下はほとんど見られないと考えられる。

この様に *in vivo* での薬物消化管吸収に P-gp がどの程度寄与しているかについては今後さらに検討が必要であるが、その場合、P-gp に対する affinity だけでなく、各薬物の受動的な膜透過性および実際の消化管内 (膜表面) での薬物濃度を考慮した上での総合的な解析を行うことが重要である。

- 1) Amidon G.L et al, *Pharm. Res.*, **12**, 413-420 (1995).
- 2) 辻 彰 (1991): 粟津荘司、小泉保編 "最新生物薬剤学" pp11-28, 南江堂
- 3) Terao T et al., *J. Pharm. Pharmacol.*, **48**, 1083-1089 (1996).