

腸管吸収の評価と予測への生理機構論的アプローチ

名古屋市立大学大学院薬学研究科

湯浅博昭

1. はじめに

種々の投薬形態のなかで、投与の簡便な経口剤は最も望まれる投薬形態であり、その有効性を左右する吸収性にはじまり、製剤化及び投薬計画に関わる消化管吸収の諸問題は常に大きな関心を集めてきている。新薬開発においては、経口剤化の可否が最大の関心事のひとつであろう。腸管膜透過性の評価とそれに基づく *in vivo* 腸管吸収の予測は、経口剤化の可否の判断材料を提供するほか、投薬計画設計や消化管吸収に関する種々の基礎及び応用研究においても重要な役割を果たすことが期待される。本講演では、腸管吸収の素過程及び関与する生理学的要因等に着目した生理機構論的方法による吸収予測の現状と課題について議論したい。

薬物間の吸収性の差異は、根本的には、体内へ入る際の障壁となる腸管膜での透過性の差異に起因するものであるが、胃排出等の種々の生理学的要因等の影響を受ける。生理機構論的アプローチでは、それらの要因をパラメーター化して消化管吸収の数学的モデル化を行い、*in vitro* 評価系（灌流系を含む）での腸管膜透過性からの *in vivo* 腸管吸収の予測に用いる。

薬物の循環血中への利用度（広い意味での吸収）という観点からは、肝臓及び腸管での初回通過代謝による消失も考慮する必要がある。また、製剤からの溶出性の問題も忘れてはならないが、本講演では、それらを無視できる例に限定し、腸管膜透過性からの吸収予測について紹介する。これは、バイオアベイラビリティの最大期待値を与えるものであり、初回通過代謝等をも考慮した予測への基盤となるものとして位置付けられる。

2. 生理機構論的モデルのラットにおける検証

薬物が小腸（吸収部位）を通過する間（ T_{si} ）のみについて、速度定数（ k_a ）での1次の吸収を仮定すると、*in vivo* 腸管からの吸収率（ F_a ）は1式の指数関数で表される。循環血中への吸収速度定数（ k_a' ）は、腸管吸収に先立つ胃排出の速度定数（ k_g ）と k_a との大小関係に依存した律速性を示すが、これは2式によって近似的に表現

できる。ラットにおいて、血中濃度データのコンパートメントモデル解析による吸収率（ F_a ）及び吸収速度定数（ k_a' ）を、薬物の胃及び腸管内残存量の経時変化データの解析（胃腸管内動態解析）による k_a に対してプロットすると、 T_{si} 及び k_g の生理学的パラメーター値（Table 1）を用いることにより、上述の式で良好に説明できている（Fig. 1）。ただし、 k_a からの F_a 及び k_a' の予測には、未知要因による若干のずれを補正する目的で、当てはめ計算による T_{si} （94 min）及び k_g （ 0.038 min^{-1} ）の値の利用が望ましいであろう。

k_a は、見かけの膜透過クリアランス（ CL_{app} ）と腸

生理学的モデル式

$$F_a = 1 - \exp(-k_a \cdot T_{si}) \quad (1)$$

$$k_a' = \frac{1}{1/k_g + 1/k_a} \quad (2)$$

$$k_a = CL_{app} / V_{av} \quad (3)$$

$$k_a = (a \cdot S / V_{av}) \cdot P_m \quad (4)$$

$$F_a = 1 - \exp(-(a \cdot T_{si} \cdot S / V_{av}) \cdot P_m) \quad (5)$$

吸収率予測式

$$F_{a,r} = 1 - \exp(-1.09 \cdot 10^6 P_{m,r}) \quad (6)$$

$$F_{a,h} = 1 - \exp(-7.04 \cdot 10^4 P_{m,r}) \quad (7)$$

$$F_{a,h} = 1 - \exp(-0.946 \cdot 10^4 P_{m,h}) \quad (8)$$

管腔内容積 (V_{av}) との比で表される (3 式). 実際には, CL_{app} ならびに V_{av} には小腸内部位差があり, それらの比としての k_a についても同様と推察されるが, このマクロスコピックな観点からの解析では, 一定としても十分に実用に耐える近似が可能なものと判断できる.

CL_{app} と *in vitro* 評価系での膜透過クリアランス (CL_m) との間に係数 a の比例関係を想定し, CL_m が表面積 (S) と膜透過係数 (P_m) との積で表されることを利用すると, 3 式より, k_a を P_m の関数として表す式が得られる (4 式). さらに, 1 式に 4 式を代入して整理すると, F_a を P_m の関数として表す式が得られる (5 式). ウレタン麻酔下のラット腸管灌流系 ($a = 3.14$) での P_m ($P_{m,r}$) から *in vivo* 絶食下ラットでの F_a ($F_{a,r}$) を予測する式は, 6 式となる. ただし, P_m の単位は cm/sec としている.

Table 1. Physiological Parameters Involved in Gastrointestinal Absorption

Parameter	Rat	Human
R , Radius (cm)	0.23	2
S , Surface area (cm ² /cm) ^{a)}	0.46π	4π
V_{av} , Average luminal volume (μ l/cm) ^{b)}	24	1800 ^{c)}
T_{si} , Small intestinal transit time (min) ^{b)}	74	120
k_g , Gastric emptying rate constant (min ⁻¹) ^{b)}	0.056	0.127

a) Area of cylindrically approximated smooth surface ($2\pi R$); b) values for the fasted condition; c) assumed to be proportional to the cross sectional area, that is proportional to R^2 . The values of T_{si} and k_g represent the mean of maximum and minimum values found in literature.

3. 生理機構論的モデルの適用: ラットからヒトへ

ヒトでの経口吸収率 ($F_{a,h}$) を $P_{m,r}$ から予測する式 (7 式) がよく知られているが¹⁾, 5 式を適用するに当たり, 比例係数 a に動物種差に由来する要因をも含めたものと理解できる. また, ヒト腸管灌流系での膜透過係数 ($P_{m,h}$) から $F_{a,h}$ を予測する式 (8 式) も知られている²⁾.

$P_{m,r}$ を基にしたヒトでの吸収速度定数の予測について考えると, 7 式を用いて $F_{a,h}$ を予測したうえで, 1 式及び 2 式から誘導される k_a 及び k_a' を表す式を利用できる.

$$k_a = -\frac{\ln(1-F_a)}{T_{si}} \quad (9)$$

$$k_a' = \frac{1}{1/k_g + 1/k_a} = \frac{1}{1/k_g - T_{si}/\ln(1-F_a)} \quad (10)$$

文献³⁾からのヒトでの k_a' ($k_{a,h}'$) と F_a ($F_{a,h}$) との関係のプロットと併せて, T_{si} と k_g の生理学的パラメーター値 (Table 1) を用いたシミュレーション曲線を Fig. 2A に示したが, 全般的に $k_{a,h}'$ を過小評価する結果となった. 今後の検討を要する問題ではあるが, 当面の予測には, 10

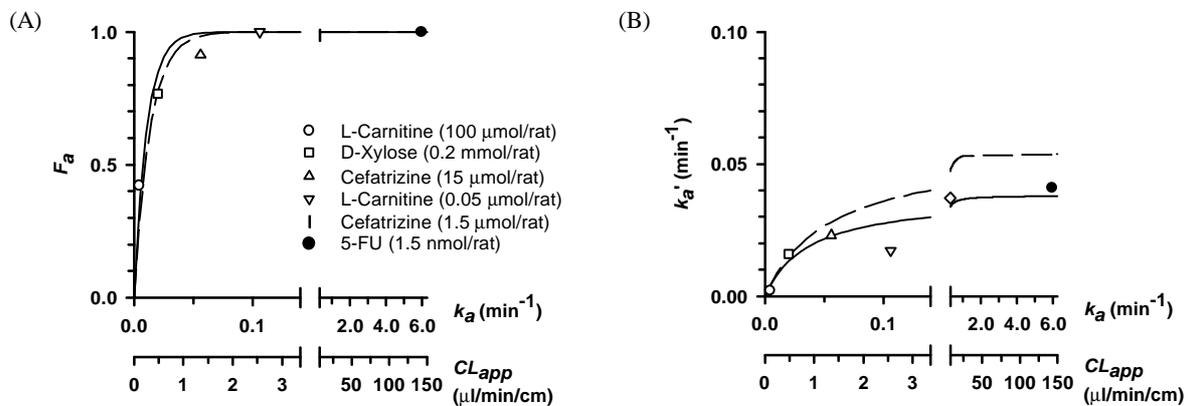


Fig. 1. Physiologically-Based Analysis of Gastrointestinal Absorption in Fasted Rats

Fraction absorbed (F_a) and apparent absorption rate constant (k_a') into the systemic circulation are correlated to the rate constant of intestinal absorption (k_a) and apparent membrane permeability clearance (CL_{app}), where $CL_{app} = k_a V_{av}$ and V_{av} (average luminal volume) = 24 μ l/cm. Broken lines show simulated profiles using physiological values of T_{si} (transit time of the small intestine) or k_g (gastric emptying rate constant) given in Table 1. Solid lines show computer-fitted profiles with the T_{si} of 94 min or k_g of 0.038 min⁻¹. Saturable transport is involved for L-carnitine and cefatrizine at lower doses and 5-FU.

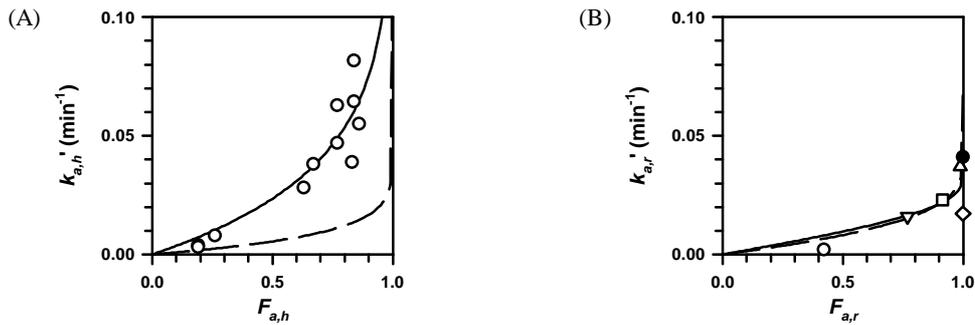


Fig. 2. Prediction of k_a' from F_a in Humans (A) and Rats (B)

Broken lines show simulated profiles using physiological values of T_{si} and k_g given in Table 1. Solid lines show computer-fitted profiles with T_{si} of 29 min and k_g of 1.51 min^{-1} for humans and T_{si} of 56 min and k_g of 0.044 min^{-1} for rats.

式を用いた当てはめ計算による最適値としての T_{si} (29 min) 及び k_g (1.51 min^{-1}) の利用で対応可能である。なお、ラットにおいては、生理学的パラメーター値 (Table 1) を用いたシミュレーションの予測性は良好である (Fig. 2B)。

血中濃度推移の予測のための情報提供という観点からは、 F_a と併せて k_a' を予測できることが必須である。小腸を複数の吸収部位に分割したモデルを用いる試みもあるが、単一の吸収部位としてモデル化した本法は、簡便であり、投薬計画設計において汎用されるコンパートメントモデルに組み込み易いことが利点である。

4. おわりに

生理機構論的方法による吸収予測の利点は、機構論的背景を踏まえて情報のフィードバック等が行える点である。Caco-2 培養細胞⁴⁾等の各種評価系での P_m から $F_{a,h}$ を予測する 7 式と同様の相関式も知られている。Caco-2 培養細胞は、その機能が生理的条件下とは大きく異なっている危険性はあるが、処理の高速化と効率化が求められる医薬品開発の初期段階でのスクリーニング的予測には好適である。種々の評価系の特徴を理解し、補完的に利用することが望まれる。一方、腸管膜透過に輸送担体が関与する場合には、輸送活性の動物種差が大きく、単一の比例係数を用いたスケールリングでは対応できないことも指摘されている。ヒトでの吸収予測のためには、ヒト腸管組織を用いた評価系の導入等も検討課題となるであろう。

腸管膜透過の評価に関しては、物性及び構造情報パラメーターから予測する方法での代替も可能である。比較的精度の良い方法として、複数のパラメーターからの多変量解析手法による予測法がいくつか提案されている。生理機構論的方法と組み合わせることにより、物性ないし構造情報レベルからの *in vivo* 腸管吸収の予測も可能である。現時点では、既に吸収予測プログラムとして利用可能なものも含めて、種々のレベルの予測法の特徴を理解したうえで、必要に応じて補完的に使用すると効果的であろう。また、同時に、より包括的で精度の良い予測法へと統合、改良していくことが課題であろう。

【参考文献】

- 1) Amidon, G. L., Sinko, P. J., Fleisher, D.: *Pharm. Res.*, **5**, 651-654, 1988.
- 2) Amidon, G. L., Lennernäs, H., Shah, V. P., Crison, J. R.: *Pharm. Res.*, **12**, 413-420, 1995.
- 3) Macheras, P., Reppas, C., Dressman, J. B.: *Pharm. Res.*, **7**, 518-521, 1990.
- 4) Lennernäs, H., Palm, K., Fagerholm, U., Artursson, P.: *Int. J. Pharm.*, **127**, 103-107, 1996.