

われわれの消化管は日常の水分吸収や栄養分摂取のみでなく、時として経口投与の薬剤の吸収に働かねばならない。適切な血中濃度を保ちえなければ、単に効果の薄いことのみでなく、逆に危険な状態を惹き起こすことにもなりかねない。それには薬剤吸収の実態を理解せねばならないが、薬剤の性質、種類によって様相は広く異なる。無駄にならず、無理なく吸収され、著しく効き、しかも副作用を惹き起こさず、患者自身が抵抗なく服用できる形態を製薬、製剤の面で考えるのは、現代の匙加減というべきだろうか。

薬物はいろいろな経路から生体に投与される。それらの投与形式の中でも、経口投与はどこにいても服用できるという簡便さがあるばかりでなく、比較的安全であるために、一般に広く用いられている。

製剤が経口投与されると、消化管内で崩壊、分散、溶解という吸収の前段階を経た後、消化管粘膜を通過して体循環系へと移行する。したがって、薬剤の吸収速度は剤形からの薬物の放出、溶解速度と薬物自体の消化管膜透過速度の速さの大小によって大きく左右される。本稿では、薬剤の吸収挙動に及ぼす種々の要因、消化管の構造と薬物吸収機構とのかかわりについて紹介するとともに、経口投与剤形の今後のあり方について述べてみたい。

1. 経口剤の崩壊と bioavailability の変動

薬物の消化管内における溶解速度は、薬剤が崩壊しきったとしても、その条件での薬物の溶解速度に依存する。薬物自身のもつ性質次第で急速に溶けるものもあれば、逆に溶解速度が小さすぎるために消化管通過時間内に溶解しきれないものもある。

抗菌剤として繁用されているアモキシシリンカプセル剤を、空腹時に 25 ml の水で服用した場合の最高血清中濃度や血清中濃度-時間曲線下面積 (AUC) は、250 ml の水で服用した場合と比較して、いずれも半分程度である⁽¹⁾(図 1)。少量

の水では薬物が十分に溶解しなかったためと解釈されているが、抗菌剤自身のもつ優れた吸収性を最大限に発揮させるには、患者に服用の仕方についても注意を与えるべきであろう。

含量はもちろん、その他の公的な試験規格に合格したり、国家検定に合格した製剤の中には、分量の水で服用しても吸収が著しく劣るものがある。感染症治療に用いられるエリスロマイシンは、胃酸で容易に分解されるため、特殊な皮膜を施して腸で崩壊するようにした腸溶錠として市販されている。この薬剤には、胃痛、食欲不振、悪心、嘔吐、下痢などの胃腸障害の副作用がある。我国において既に市販されているエリスロマイシン腸溶錠を被験者に投与し、12時間におわたって血中濃度が測定された例では、対象とした薬剤の中には、上記のような副作用がまったく見られないものもあったが、驚くべきことに血中にはエリス

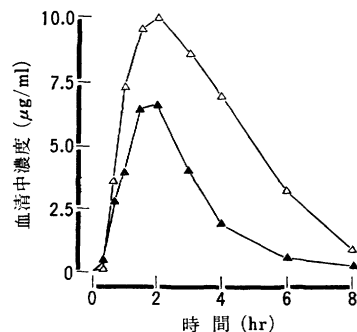


図 1 アモキシシリンカプセル (500mg) を 6 人の被験者に空腹時 25ml (▲) および 250ml (△) の水とともに投与後の平均血清中濃度⁽¹⁾

* Akira TSUJI, 金沢大学薬学部製剤学教室

ロマイシンがほとんど観測されなかったという⁽²⁾。腸溶剤皮の溶解性がエリスロマイシンの吸収率のみならず、吸収の速さにも著しい影響を及ぼした結果と考えられる。

以上例示したように、製剤中に含まれる薬物の吸収される程度が、服用の仕方によって異なったり、メーカーの製剤技術の相違によって異なることがある。その程度を表わす指標として、bioavailability なる用語が用いられる。これは薬物の総吸収量 (extent of bioavailability) と吸収の速度 (rate of bioavailability) に関係したもので、生物学的利用性 (率) と訳されている。

Bioavailability が問題とされ、世界的に話題となった事件がいくつかある。オーストラリアのあるメーカーが市販していた抗てんかん薬フェニトインカプセル中の添加剤であった硫酸カルシウムを乳糖に変更して発売したところ、フェニトインの吸収量が増大し、51名のフェニトイン中毒患者が発生した。症状は用量を半減することにより緩解した。この事例から、製剤中の添加物は化学的に不活性であっても、生物学的には決して不活性なものではないことが理解されよう。治療域の狭い薬物であればあるほど、医師が1つの銘柄から他の銘柄への同種薬剤の変更を行なう際には慎重な態度が要求される。

2. 胃内容排出時間の影響

経口投与された薬物は最初に胃に滞留する。胃は消化管中最も拡張した部分で、その容積は成人では 1.2~1.4 l ほどである。早朝の空腹時には、胃内に平均 40 ml の胃液が存在している。その液性はきわめて酸性で、pH は 1~2.5 といわれている。後に述べるような絨毛がないために、小腸に比べて表面積は小さい。したがって、速効性を必要とする薬物や胃粘膜に直接作用する目的で投与される薬物以外では、主たる吸収部位である小腸に送り込まれるまでの時間が、薬物吸収速度を支配することになる。

胃の内容物は胃と十二指腸の内圧の差によって移送される。物質が胃内に溜まる時間を胃内容排出時間 (gastric emptying time) と呼ぶが、食餌の

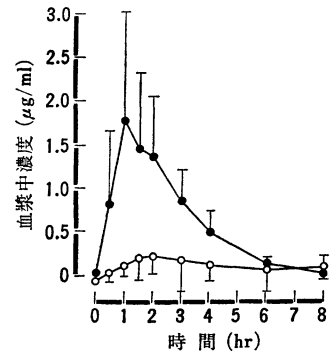


図2 エリスロマイシンステアレート (500 mg) を 16 人の被験者に空腹時 (●) および食事直後 (○) 投与後の平均 (±標準偏差) 血漿中濃度⁽³⁾

種類、胃内容量、温度、浸透圧、粘度、姿勢、病気、薬物などの影響を受ける。普通食の場合は食後 10 分ごろから胃内容の移送が始まり、3~6 時間で十二指腸への移行が完了するという。

胃内容物の存在は胃内容排出速度を低下させ、一般に小腸部位における薬物の吸収を遅らせる。そればかりではなく、薬物の中には、胃内の酸性や胃内酵素の作用によって分解が起こり、血中濃度が著しく低下してしまうものもある。たとえば、エリスロマイシンステアレート錠は、図2に示すように0~8時間の血漿中濃度-時間曲線下面積 (AUC₀₋₈) で比較すると、空腹時投与のほうが朝食後投与よりも約4倍も大きくなることが明らかにされている⁽³⁾。また、シロップ剤は高い浸透圧をもっているために、胃内容排出時間を遅らせ、溶液剤に比べて著しく吸収が遅れるという。

一方、胃内容排出速度の低下は薬物の小腸からの吸収を増大させることもある。リポフラビンは食後に投与したほうが良好な吸収率を与える。これは、小腸において、リポフラビンが Michaelis-Menten 速度式 (後述) に従う膜透過機構によって吸収されるために、その吸収に有利に働く、と解釈されている。

Welling は吸収動態に及ぼす食事の影響について、表1に示すように、1) 吸収が低下する、2) 吸収が遅延する、3) 影響がない、4) 吸収が増大する、の4つのグループに分類した⁽⁴⁾。これらの薬剤は上記の吸収特性を考慮して、食前 (食事 30 分~1 時間前)、食後 (食事 30 分後)、食間 (食事

表 1 薬剤の吸収に及ぼす食事の影響⁽⁴⁾

Group I 低下する薬物	Group II 遅延する薬物	Group III 影響されない薬物	Group IV 増大する薬物
Many erythromycins	Many cephalosporins	Some erythromycins	Some erythromycins
Many penicillins	Many sulphonamides	Some penicillins	Diazepam
Many tetracyclines	Acetaminophen	Some sulphonamides	Dicoumarol
Antipyrine	Alclofenac	Bendroflumethiazide	Diflalone
Aspirin	Aspirin	Cephadrine	Griseofulvin
Ethyl alcohol	Cimetidine	Chlorpropamide	Hydralazine
Isoniazid	Digoxin	Digoxin	Hydrochlorothiazide
Levodopa	Erythromycin	Glibenclamide	Lithium
Phenacetin	Furosemide	Gliplzide	8-Methoxsalen
Propantheline	Indoprofen	Indoprofen	Metoprolol
Rifampicin	Potassium	Melperone	Nitrofurantoin
Sotalol		Metronidazole	Phenytoin
Theophylline		Oxazepam	Propoxyphene
わずかに低下する薬物		Prednisone	Propranolol
Doxycycline		Propylthiouracil	Riboflavin
		Spiramycin	Spirolactone
		Theophylline	わずかに増大する薬物
			Hetacillin

2~3時間後)などの投与時間が指定されている。

3. 小腸の構造吸収面積

胃から移行してきた薬物は、十二指腸に流れ込み、小腸の分節運動と蠕動運動によって毎分1~2cmの速度で空腸から回腸へと6~7mの道程を5時間以上かけて移動する。

小腸の粘膜には、長さ1mmほどの絨毛(villi)と呼ばれる無数の小突起が密生してビロードのような外見を呈している。その表面にはさらに1μmほどの微絨毛(microvilli)がある。これらすべての表面積を合わせると、小腸が単なる円筒と仮定した場合に比べて600倍にもなり、テニスコートに匹敵するといわれている。このように、小腸粘膜は吸収効率をあげるために、特殊な形態学的分化を遂げ、吸収面積を著しく増大させたのである。絨毛は特に空腸上部でよく発達しており、回腸に向かうに従って絨毛の高さもその数も減少する傾向がある。小腸上部1/4の部分で、小腸表面積の50%を占めるといわれるが、薬物の吸収のほとんどが小腸上部で行なわれているゆえんでもある。

4. 小腸膜からの薬物吸収機構

図3に示すように、薬物の消化管壁透過を細胞

レベルで見ると、消化管液に溶解したあと、1) 絨毛表面近傍にある、攪拌されていない水の層(unstirred water layer, 後述)の通過、2) 上皮細胞の微絨毛膜の透過、3) 上皮細胞内の移動、4) 上皮細胞の底部または側部の膜の透過、があり、次いで5) 基底膜(basement membrane)を透過して、6) 付近にある毛細血管内(門脈血)に流れ込み、肝臓に運ばれることになる。

上皮細胞を介しての薬物輸送についてはいろいろな分類の方法があるが、ここでは速度論的に異質な次の2つの透過機構に分類して説明しよう。

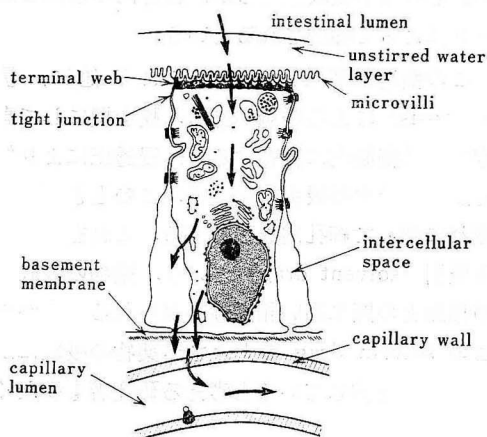


図3 小腸上皮細胞の構造と薬物輸送経路(矢印)

1) 単純拡散による透過 (simple diffusion transport)

これは、高濃度の消化管腔側から低濃度の血管側へ、濃度勾配に従って受動拡散によって透過する機構である。この場合、物質の透過速度は Fick の拡散速度式に従うので、単位時間当りの透過薬物量 (A) は、

$$\frac{dA}{dt} = PS(C_i - C_s) \quad (1)$$

で表わされる。ここで、 P は単位面積当りの見かけの膜透過定数 (permeability constant), S は膜表面積, C_i および C_s は管腔内および血管の薬物濃度である。薬物は門脈血の流れに乗って運ばれ、体内に分布し希釈されるので、一般には $C_i \gg C_s$ と見なせる。そこで、吸収速度 dA/dt は管腔内薬物濃度 C_i の一次関数となる。

この透過は、さらに次の3つの経路に分類される。

a) 細孔路 (aqueous pore route) : これは、細胞膜の細孔 (pore) を通して薬物が輸送されるものである。水溶性が高く、電気的に中性の性質を示す化合物のうち、小腸細孔からイヌリン (分子量 5,000) はまったく吸収されず、ラクトース (分子量 342) はわずかに吸収され、低分子のマノース、リボース、グリセルアルデヒド (分子量 90~180) では分子サイズの小さいものほどよく吸収される。細孔の半径については 4\AA から 9\AA の大きさが報告されている。ヒトでは1日 18 l もの水が吸収されるが、腸管内の水はこのルートによって輸送されるという。

この輸送経路では、拡散による他に、浸透 (osmosis) による透過がある。膜を境にして高濃度分子が細胞内に存在すると、浸透圧により細孔を通しての水の吸引が起こる。このとき、薬物は流れに伴って細孔内を移行する。これを溶媒による吸引 (solvent drag) という。薬物の吸収と水の移動との間に高い相関性が見られることから、この solvent drag の大きさが薬物の吸収にかなりの役割を演じていると考える研究者も少なくない。

b) 脂質路 (lipid membrane route) : これ

は脂溶性の非電解質または弱酸、弱塩基性の薬物が細胞膜の脂質層に溶解して、受動拡散によって輸送される経路である。

消化管上皮細胞は薬物の非イオン型分子種のみを選択的に透過させ、吸収部位における pH および有機弱電解質の脂溶性のみならず、解離定数の大きさが吸収に重要な因子となっていることを最初に実証したのは Travell (1940年) であろう。Travell は、幽門部を結紮した猫の胃内を酸性にして大量のストリキニーネを与えたが、ついに毒性は現われなかった。ところが、胃内をアルカリ性にして同様に投与したところ、猫はたちまちに死んでしまった。彼女は、その他の実験事実から総合的に判断して、アルカロイドの吸収速度は非イオン型分子の濃度に依存している、と結論した。その後、Hogben や Schanker らを中心としたグループが、薬物の解離定数 (pK_a) と消化管液の pH との関係によって変化する見かけの脂溶性が吸収速度を支配するという pH-分配仮説 (pH-partition hypothesis) をうちたてた⁽⁵⁾。薬物の吸収と pH-分配仮説との関係の詳細については後述する。

c) 細胞側路 (paracellular route) : これは、小腸細胞膜に隣接している接着部位 (tight junction) を通る輸送である。一般に上皮細胞どうしは柵状に配列しているが、この間には物質が通れるほどの空隙がある。これを通しての薬物吸収があるかどうかは、まだよくわかっていない。また、前に述べた細孔を通じた経路と区別することは難しい。

2) 担体介在による透過 (carrier mediated transport)

これは、細胞膜の細孔も透過できず、脂質路による吸収速度の遅い親水性薬物に見られる輸送機構である。このような薬物は、担体 (carrier) と結合して小腸粘膜を通過していくと考えられる。

Na^+ , Ca^{2+} , アミノ酸, グルコースなどの生体必須物質は生体エネルギーを消費し、担体を介して濃度勾配に逆らって吸収される。このような輸送を能動輸送 (active transport) と呼ぶ。これに

対して、チアミン、リボフラビン、胆汁酸、4級アンモニウム化合物などの一部の薬物は濃度勾配に逆らわないが、やはり担体を介して吸収される。

これらの機構に従って吸収される薬物の透過速度は、次に示す Michaelis-Menten 速度式

$$\frac{dA}{dt} = \frac{V_{\max} C_l}{K_m + C_l} \quad (2)$$

で与えられる。ここで、 V_{\max} は最大速度、 K_m はミカエリス定数である。その他の記号は前述した。消化管内の薬物濃度が低いときは、 $dA/dt = (V_{\max}/K_m)C_l$ となり、見かけ上は単純拡散による透過の一次速度式と同じになる。しかし、薬物濃度が高くなると、吸収速度は濃度に比例せず、やがて飽和となり最大速度 V_{\max} を与える。

このルートで吸収されることが知られている薬物例は少ないが、筆者らは最近一部の β -ラクタム抗生物質の吸収が、このキネティックスに従うことを見いだしているので後述する。

5. pH-分配仮説に従う薬物吸収

弱酸性薬物または弱塩基性薬物が完全に溶液状態で消化管部位に存在するとき、薬物は非イオン型分子とイオン型分子の混合物とになっている。前述したように、イオン型分子の上皮細胞透過性は小さく、主として脂溶性の高い非イオン型分子のみが膜脂質層を通して拡散する。このとき、薬物の吸収速度は(3)式で与えられる。

$$\frac{dA}{dt} = \frac{DSK}{L} f_u C_l \quad (3)$$

ここで、 K は非イオン型分子の膜中薬物の消化管液中薬物に対する真の分配係数、 L は膜の厚さ、 D は膜内における拡散係数である。 f_u は非イオン型分子の全薬物濃度 C_l に対する割合で、弱酸性薬物では、 $f_u = 1/(10^{pH-pK_a} + 1)$ であり、弱塩基性薬物では、 $f_u = 1/(10^{pK_a-pH} + 1)$ で与えられる。(1)式と(3)式を比較すると、 $P = DKf_u/L$ であることがわかる。

Schanker ら⁽⁵⁾は、酸性・塩基性薬物の pK_a と胃内の pH を 1 に保ったラット胃吸収率との関係を求め、図 4-A に示す結果を得た。酸性薬物に注目すると、 pK_a 値が 1 より小さい薬物ではほと

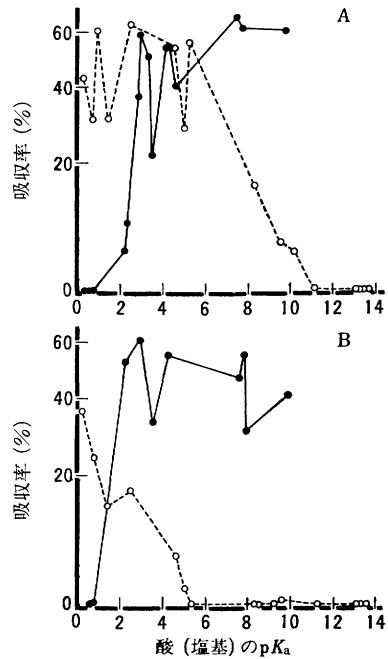


図 4 ラット胃 (A) および小腸 (B) からの薬物吸収と薬物 pK_a 値との関係⁽⁵⁾

●：酸性薬物，○：塩基性薬物

んど吸収されていないが、 pK_a 2 以上の薬物では 90% 以上が非イオン型として存在しているため、30~60% と高率に吸収されている。なお、 pK_a 値が近接しているにもかかわらず化合物間に見られる吸収率のバラツキは非イオン型分子の脂溶性パラメータ K の相違に起因すると考えられる。

一方、塩基性薬物では、 pK_a 値が小さいほど非イオン型の比率が多くなるので、吸収率も pK_a 値の低下につれて大きくなっている。これらの関係は(3)式に示した pH-分配仮説でよく説明できる。

Schanker ら⁽⁵⁾はさらに、ラット小腸還流液 (pH 7.0) からの薬物の吸収率を測定した。図 4-B を見れば、胃と同様に、酸性薬物では pK_a が大きいものほど吸収がよく、塩基性薬物では逆の傾向があることがわかる。

しかし、小腸における薬物吸収は胃におけるほど華麗には pH-分配仮説に従っていないようである。小腸で速く吸収される酸性薬物の最低 pK_a は 3 であり、塩基性薬物では最高 8 であることが知られている。もし、小腸内 pH を 6.6 とする

と、非イオン型分子のイオン型分子に対する比率は、酸性薬物では 1:4,000 であり、塩基性薬物では 1:25 となる。この両者のアンバランスは薬物の吸収が受動拡散に従うとすれば説明できない。そこで、Hogben らは、小腸上皮細胞表面ではもっと pH が低い状態を保っていると考え、それを virtual pH と呼び、pH 5.3 と仮定した。そうすると、 pK_a 2.8 の酸性薬物と pK_a 7.8 の塩基性薬物の非イオン型対イオン型濃度比はいずれも 1:300 となり、実験事実が pH-分配仮説で説明づけられる。

その後、virtual pH のみでは説明しえない薬物吸収がいくつか見いだされたが、それに対して、イオン型分子種の透過や、小腸粘膜構成成分との相互作用によって説明する試みがなされている。一方、以上の説に対して、筆者らの実験成果で例示するように、unstirred water layer 内の拡散が薬物吸収における重要な支配因子となることが指摘され、pH-分配仮説からはずれたいくつかの薬物吸収がこの因子の寄与によって説明された。

しかし、今日では、pH-分配仮説に従わない薬物の吸収機構に関してはどれといった定説がない。したがって、研究者は各人各様の考え方を持っている。小腸における薬物吸収について今後一層検討されることが望まれる。

6. pH-分配仮説に従わない薬物吸収

ペニシリンやセファロスポリン (表 2) のカルボン酸の pK_a は 2~3 であるので、小腸の pH 条件下ではほとんどイオン型で存在する。それにもかかわらず、投与後ほぼ完全に小腸から吸収されるものがあるので、これら β -ラクタム抗生物質は特殊な輸送機構によって吸収されていると考えられてきた。筆者らは 1975 年以来、 β -ラクタム抗生物質の吸収機構解明のための研究を行ってきたが、 α 位にアミノ基を有する化合物群と、それを有しない系の吸収機構がまったく異なっていることを見いだした。

1) Unstirred water layer 効果⁽⁶⁾

α 位にアミノ基を有しない β -ラクタム抗生物質の消化管吸収は、薬物透過経路を模式化した図 5 の拡散モデルによって説明できる。このモデルでは、消化管液中の薬物 (総濃度 C_i) が膜近傍に存在する表面積 S_{aq} で厚さ L_{aq} (通常 0.1~1 μm の厚さがある) の攪拌されていない水の層 (unstirred water layer) から、表面積 S の膜表面にまで拡散して (水層における拡散係数を D_{aq} とする) きた薬物のうち非イオン型分子のみが膜内に溶け込んで、厚さ L の膜中を拡散 (拡散係数

表 2 ペニシリン, セファロスポリンおよびその誘導体

ペニシリン		セファロスポリン	
Propicillin		Cephalexin	R_2 : CH ₃
Dicloxacillin		Cephradine	R_2 : CH ₃
Ampicillin		Cefadroxil	R_2 : CH ₃
Amoxicillin		Cefroxadine	R_2 : OCH ₃
Cyclacillin		Cefaclor	R_2 : Cl

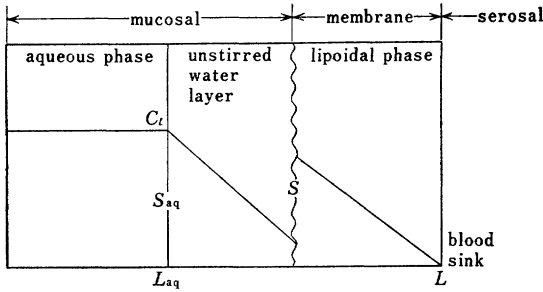


図5 薬物の消化管吸収の拡散モデル

D) して毛細血管内に入り込み、体循環系に運ばれると考える。

このとき、薬物の吸収速度は次式で与えられる。

$$\frac{dA}{dt} = \frac{S}{\frac{1}{P_{aq}} + \frac{1}{P}} C_i \quad (4)$$

ここで、 $P_{aq} = D_{aq}/\alpha L_{aq}$ 、 $P = DKf_u/L$ である。ただし、 $\alpha = S/S_{aq}$ 。

(4) 式から理解されるように、 P_{aq} は unstirred water layer を拡散する薬物の透過係数であり、 P は膜脂質層を拡散する薬物透過係数である。薬物吸収において、膜透過が律速となる場合は $P_{aq} \gg P$ であるので、(4) 式は近似的に (3) 式と同じとなり、pH-分配仮説に従う。逆に、膜透過がきわめて速いために unstirred water layer 内拡散が律速となる ($P_{aq} \ll P$) 場合は、(4) 式は $dA/dt = D_{aq} S_{aq}/L_{aq}$ となるので、もはや薬物の吸収速度はその脂溶性の大きさと無関係となる。したがって、どちらの透過係数も同じような大きさの場合には、その P_{aq} 項の寄与の場合に応じて pH-分配仮説に従わなくなってしまう。小腸では、真の膜表面積 S は消化管を円筒と見なした表面積 S_{aq} よりはるかに大きい ($\alpha \approx 600$) ことを前述した。そこで、(4) 式が成立するとすれば、胃に比べて α の大きい小腸では、 f_u または K の比較的大きな薬物の吸収は pH-分配仮説に従わないことになる。

図6は、経口用ペニシリン剤の1つであるプロピシリンのラット胃および小腸還流液からの見かけの吸収クリアランス Cl_{app} (ただし、 $dA/dt = Cl_{app} C_i$ とすると、(4) 式から $Cl_{app} = S/(1/P_{aq})$

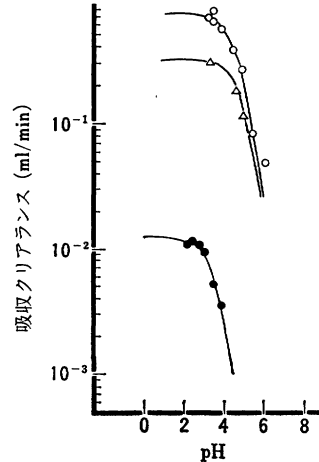


図6 ラット胃および小腸還流液からのプロピシリンの吸収クリアランスと pH との関係⁽⁶⁾

●: 胃 (還流速度, 10ml/分), ○: 小腸 (還流速度 10 ml/分), △: 小腸 (還流速度 10 ml/分で 2.5 分間, その後 10 分間の停止の繰り返し実験)。

+1/P) であることがわかる) と還流液の pH との関係プロットしたものである。一見すると、pH-分配仮説に従っているようにみえるが、(3) 式を用いて実測値に最もよく適合するプロピシリンの pK_a を算出すると、胃では 3.49、小腸では 4.61 が得られる。しかし、プロピシリンの真の pK_a は 2.76 であるので、実測 Cl_{app} -pH 曲線は胃および小腸でそれぞれ 0.7 および 1.9 単位だけ右にズレていることになり、pH-分配仮説に従っていないことがわかる。小腸の還流速度を遅くして unstirred water layer の厚さ L_{aq} を大きくすると、予測されるように Cl_{app} が減少し、pH-分配仮説からのズレがさらに大きくなる (図6参照)。このようなズレは、ペニシリン類の水層からオクタノール層への単純拡散速度定数の pH との関係においても観測された。

以上の結果から、筆者らは β -ラクタム抗生物質の消化管吸収速度の pH-分配仮説からの著しいズレは、多くの場合に信じられているような virtual pH の存在、イオン型分子種の透過、膜構成成分との相互作用に基づくものではなく、(4) 式における unstirred water layer 透過に起因すると結論した。

低脂溶性の抗生物質では膜脂質層透過が律速となるので、低脂溶性の顕著なセファロスポリン

誘導体が一般に経口投与後吸収され難い理由はここにある。プロピシリンやジクロキサシリンのように脂溶性が著しく大きい抗生物質では、膜脂質層透過速度は増大するが、脂溶性の増大に伴い unstirred water layer 内拡散が律速となってくる。

薬物の吸収において、pH-分配仮説からのズレを unstirred water layer 効果で説明することに批判的な立場をとる研究者もいる⁽⁷⁾。しかし、 β -ラクタム抗生物質に関する限り、現時点では上記に述べた拡散理論をひるがえすほどの矛盾事実は見つかっていない。

2) アミノ- β -ラクタム抗生物質の消化管吸収機構⁽⁶⁾

6位側鎖に強力な電子吸引性の基を導入すれば、胃酸に対して不安定なペニシリンの β -ラクタムは安定化されるという化学反応論的予測から、1961年に開発されたのがアンピシリンである。事実、予測は見当に的中し、アンピシリンは前述のプロピシリンやジクロキサシリンよりも著しい耐酸性であった。そればかりでなく、グラム陽性菌はもとよりグラム陰性菌にも優れた抗菌力を発揮するという画期的な半合成ペニシリン製剤であったので、脚光をあびた。この抗生物質は、アミノ酸のように両性イオン型の構造であるために、水溶液中ではいかなる pH 条件にあっても完全にイオン化しており、しかもきわめて脂溶性が低い。それにもかかわらず、幸運なことに経口投与後に良好に吸収される性質を持つものであった。その後が開発された α 位にアミノ基を有する半合成ペニシリン誘導体（たとえばアモキシシリン、シクラシリン）や半合成セファロスポリン誘導体（たとえばセファレキシン、セフラジン、セファドロキシル、セフロキサジン、セファクロル）もアンピシリンと同様の物理化学的性質を有しており、消化管から吸収される。なかには非常に速く、かつ完全に吸収されるものすらある。上記の(4)式からはこれらの低脂溶性抗生物質群の吸収は説明できない。何かその他の特殊な膜輸送機構によって吸収されているに違いないと考え、筆者

らはやはりラット消化管を用い *in situ* 吸収実験を行なったところ、上記のアミノペニシリンおよびアミノセファロスポリン抗生物質は小腸上部より吸収され、それらの吸収速度は見かけ上(2)式の Michaelis-Menten 速度式に従うことを見いだした。これらの抗生物質は担体を介して小腸から吸収されるといえよう。ラット反転腸管を用いた *in vitro* 実験では、シクラシリン、セファレキシン、セフラジンの膜透過に一部能動輸送の存在が示唆されている。

どのような種類の担体が関与しているかについては現在なお不明であるが、今後の研究によって解明されるであろうし、筆者らもその努力を続けている。

7. 新しい経口投与剤形

薬物治療による効果は、一部前述したように、多くの要因、たとえば投与量とその投与間隔、剤形、食事、生理的要因、年齢、性別、疾病などによって影響される。これらの要因による変動を最小にする努力が必要であることは言を待たない。

経口投与による薬物治療において支障となる問題点は、(1)正しく処方された薬を患者が正しく服用しないこと、(2)上に列挙した多くの要因により薬物に対する効果が変動すること、(3)胃腸障害などの副作用、である。これらの問題解決は、製剤工夫によって24時間毎に1回以上の投与を要せず、副作用や患者間の変動が少なく、より良い治療効果を与える製剤を開発することであろう。

ドラッグデリバリーシステム (Drug Delivery System) は、このような目的を指向した治療システムとして近年急速な進歩を遂げた。ここではもう少し拡大した意味を持たせて、薬物の放出速度、放出部位をコントロールするために工夫されたシステム化製剤 (systematized dosage form) について紹介する。

1) 徐放性製剤

セファレキシンは体内からの消失速度が速いため、通常6時間毎の投与が必要とされている。

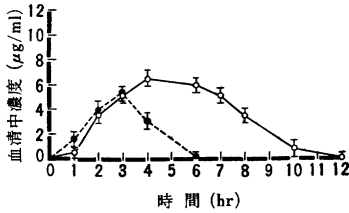


図7 セファレキシン 500mg を含む腸溶性顆粒製剤 (○) および 250mg を含む通常のカプセル剤 (●) を 8人の被験者に投与後の平均 (±標準偏差) 血清中濃度⁽⁸⁾

患者にとって6時間毎の服用はかなり煩雑であるので、実際には1日3回の分服としている。自覚症状が改善消失してくると、服用が不規則になることが多い。不規則な服用は有効性を低下させ、場合によっては再発を誘起させるばかりでなく、耐性菌の出現の原因にもなりかねない。そこで、1日に1回、せめて12時間毎の服用が可能な持続性製剤の開発が望まれていた。

すでに述べたように、セファレキシンが小腸上部から特異的に吸収されることを鑑み、カプセル中の30%は速効性顆粒とし、残り70%をpH6の腸溶性顆粒とする混合顆粒を含む徐放性製剤が開発された⁽⁸⁾。このカプセル剤では、図7に見られるように12時間毎に1回投与で目的とした有効濃度の持続化が達成されている。

2) 浸透ポンプの原理を用いた経口剤

浸透ポンプ(図8)は、浸透圧差によって、小孔から薬剤をゼロ次放出させることを意図した新しい剤形である。浸透ポンプからの薬物放出速度は浸透圧のみに依存するため、ポンプの外側の溶液の攪拌の有無や溶液のpHの変化に依存しない。したがって、これを経口投与剤形として利用するとすれば、消化管の運動性の個人差、消化管内のpH変動によっても薬物放出速度に差が生じにくいなどの利点が期待できる。

利尿剤アセタゾールアミドの浸透ポンプ製剤からの溶出は、経口投与後1時間から7時間にわたって 15 ± 3 mg/hrの速度で、約70%のアセタゾールアミドを放出した⁽⁹⁾(図9-A)。製剤を多数回投与した場合の最高血中濃度と最低濃度の比

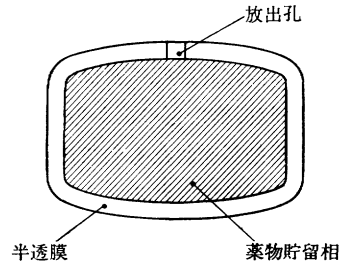


図8 浸透ポンプ

を製剤係数 dosage form index (DI) と呼ぶ。この値が1に近いことが望ましい。アセタゾールアミドを250mg、1日2回投与で10日間の連続投与した場合において、通常の製剤ではDI値が5.1であったのに対し、浸透ポンプ剤形では平均DI=1.5であり、ねむけ、錯乱などの副作用発生頻度も1/2に減少したという。このシステムは薬物治療上優れていることがわかる。

喘息治療薬テオフィリンは治療血漿濃度域が $10 \sim 20$ μg/mlと比較的狭い薬物であり、血漿濃度半減期はわずか数時間という投与設計の難しい薬物の1つである。発作を予防するには、1日数回の投与が必要となる。これは患者にとってはかなり苦痛なことである。テオフィリン250mgを含む浸透ポンプ製剤では、20mg/hrの速度で放出される(図9-B)ので、2個ずつ12時間毎に1回の投与で治療濃度が保たれ、そのDI値は1.1であるという⁽¹⁰⁾。

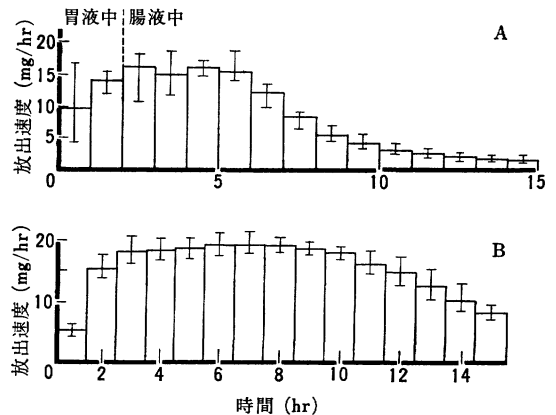


図9 アセタゾールアミド 125mg (A)⁽⁹⁾、テオフィリン 250mg (B)⁽¹⁰⁾ を含む浸透ポンプからの放出挙動

*

以上、薬剤の消化管吸収に及ぼす種々の要因について剤形、吸収機構などの面から解説してみた。薬物の固有の薬効が秀れたものであればあるほどその特性が十分に発揮されるように、またそれらが何らかの欠点を有するが故に秀れた面が活かされない場合には、これらを改良して立派な薬物・製剤に仕立てて世に送り出すために、多くの分野の研究者・技術者の協力を得て、今後も地道な研究を積み重ねることが必要である。

文 献

1) P. G. Welling : *J. Pharmacok. Biopharm.*, 5, 291

- (1977).
- 2) 渡辺 康, 佐藤倫男, 本橋 清, 米田良蔵, 三井美澄, 牡丹義弘 : 薬誌, 97, 791 (1977).
 - 3) J. Rutland, N. Berend & G. E. Marlin : *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 8, 343 (1979).
 - 4) P. G. Welling : *Pharm. Intn.*, 1, 14 (1980).
 - 5) 山本隆一, 山田秀雄, 渡辺 淳 : “薬物の生体内移行”, 中垣正幸(編), 南江堂, 1969, 第3章.
 - 6) A. Tsuji & T. Yamana : in “Beta-Lactam Antibiotics”, ed. by S. Mitsuhashi, Japan Scientific Societies Press, Tokyo, 1981, p.235.
 - 7) J. G. Wagner & A. J. Sedman : *J. Pharmacok. Biopharm.*, 1, 23 (1973).
 - 8) 前川秀幸, 高岸 靖, 岩本健三, 土居義男, 小泉敏弘, 伊藤昌男, 北村和緒, 藤本春海 : *Jpn. J. Antibiot.*, 30, 631 (1977).
 - 9) F. Theeuwes & W. Bayne : *J. Pharm. Sci.*, 66, 1388 (1977).
 - 10) S. K. Chandrasekaran, F. Theeuwes & S. I. Yum : in “Drug Design”, Vol.8, ed. by E. J. Ariens, Academic Press, New York, 1979, Chap. 3.

Glycoconjugates

Proceedings of the Sixth International Symposium on
Glycoconjugates

Edited by T. Yamakawa, T. Osawa, and S. Handa

菊判 / 532頁 / 8,000円

発行 : 学会出版センター

内容 : 昭和56年9月20日から6日間, 東京において第6回国際複合糖質シンポジウム(日本生化学会 主催)が開催された。海外からの参加者200名を含め, 500名が300題にのぼる報告をめぐって熱心な討論を行なった。本書はその講演要旨集であって, 糖脂質, 糖タンパク質, プロテオグリカンという複合糖質の化学, 代謝, 機能の各テーマについて, 最新の研究成果が盛りこまれている。充実した索引(著者, 項目)を備えているので, この領域に関心を持つ研究者にとっては, 最新の研究方向を探る上でも便利な書である。

申込先 : 財団法人 日本学会事務センター事業部

〒113 東京都文京区向丘1-20-6 東大YMCA会館内

電話 03 (816) 7755

郵便振替 東京 7-65357