

## 胃内容物排出速度

薬物吸収の多くは小腸からであり、薬物吸収速度は胃から小腸に移行する速度に大きく影響を受ける。GER は食餌の量と内容、酸・アルカリ、併用薬物、体位、患者の病態等により変化する。食餌の量が多いほど GER の初速は大きい、その後は遅くなる。酸は遅らせるが、アルカチは低濃度(1%)では速めるが、高濃度(5%)では遅らせる。抗コリン作動薬、麻酔性鎮痛剤は遅らせ、メトクロプラミドは速める。体位は右側を上にして横になっていれば GER は遅くなる。糖尿病、甲状腺機能低下時 GER は遅れ、甲状腺機能亢進時は速める。

GER が小さいとき、一般的に薬物吸収は遅れ、吸収が不完全になる。原因は食餌との相互作用が胃滞在時間が長いいため酸分解されるためと考えられている。逆に吸収が良好になる薬物もある。ゆっくり吸収部位に移動することで能動輸送機構の飽和が生じることなく吸収される。他には脂溶性食餌に薬物が溶解して、さらに胆汁分泌を促進したため薬物の分散・溶解が促進されることもある。

## 能動輸送

能動輸送は受動輸送と異なり、トランスポーターがエネルギーを使って物質を積極的に運搬する機構である。輸送が行うためにトランスポーターは物質を認識する。そのため能動輸送は基質特異的である。同時に構造類似体により輸送阻害が起こることがある。その他の特徴としては細胞膜中に発現するトランスポーターの数は限られているので飽和現象が起こるという点、トランスポーターはタンパク質であるため機能が温度依存性である点、構造上輸送に方向性がある点が挙げられる。

## 初回通過効果

胃腸管から吸収された薬物は門脈を経て、肝臓を通った後、全身循環血に入る。そのため、肝臓で代謝を受けやすい薬物は全身循環に入る前に不活性化されることになる。これにより AUC が非線型的に低下してしまう。したがって経口投与では粘膜の透過性に加えて初回通過効果も考慮に入れる必要がある。

初回通過効果を受けやすい薬物は直接全身循環に入る経路で投与あるいはリンパ管内に投与することで回避することができる。口腔内、経直腸下部、経鼻粘膜、皮膚に投与する、あるいは静脈内に直接投与すると直接、全身循環に入る。リンパ液の流れは組織間隙の細胞外液を集めて末梢組織のリンパ管内を通り、合流しながら胸管および右リンパ本幹に集まり、鎖骨下静脈および左肩下静脈に注ぎ込む。リンパの流速は血流速度の 1/200 ~ 1/500 と遅いという特徴を持つ。

## 血液 脳関門

血液と直接接している脳血管内皮細胞は互いに連結した Tight junction により結ばれており、薬物は細胞内を直接通り抜けるしか通過の手段がない。この物質透過を阻害するバリアを血液脳関門という。BBB には能動輸送系も存在するがわずかで、脂溶性の高い物質のみが受動拡散によって移動できるだけである。同様に脊髄液脳関門が存在し、BBB と共にバリアとして働くが、BBB の方が 5000 倍表面積が大きいため寄与は BBB がほとんどである。

脳に薬物を移行しやすくするためには物質の脂溶性を上げる、BBB 通過促進剤を用いる、プロドラッグ化する、運搬体を利用するという方法が取られる。

## 腸肝循環

胆汁中に排泄された薬物が腸管から再び吸収されて肝臓に戻り、また胆汁中に排泄される系が存在する。それを腸肝循環という。血中濃度の持続に寄与し、経口投与を反復して行ったときのようなプロファイルが得られる。極性代謝物で排泄されるはずの薬物も、腸内細菌により極性基が切断され吸収されることがあり、副作用の発現に関与する。腸管循環することが知られている薬物としてはスチルベストロール、インドメタシン、モルヒネがある。

## 尿細管

薬物は主に腎排泄、胆汁排泄により排泄される。腎臓はそれら豆状で左右一対存在する臓器で、その機能最小単位はネフロンである。ネフロンでの重要な機能部位は糸球体、近位尿細管、遠位尿細管である。近位尿細管は糸球体で濾過された薬物を分泌、遠位尿細管は薬物を再吸収する。

尿細管分泌は能動的な輸送で胆汁酸、脂肪酸、馬尿酸(内因性物質)、アセタゾラミド、p-アミノ馬尿酸、フロセミド(薬物)を輸送する有機アニオン輸送系と ACh、クレアチニン、ドパミン(内因性物質)、アトロピン、シメチジン、モルヒネ(薬物)などを輸送する有機カチオン輸送系が存在する。

尿細管再吸収は受動拡散により起こり、脂溶性の高さに大きく依存する。弱電解質に対しては尿 pH が関わる。ブドウ糖、アミノ酸など生体成分は近位尿細管で能動的に行われる。

## プロドラッグ

プロドラッグは体内で化学的に、酵素反動的に元の薬物に戻ってから活性を発現するよう設計された薬物である。ターゲティング、吸収促進など DDS としての応用や化学的不安定性や不快な味、臭いなどの製剤学的欠点の克服を目的として利用される。吸収促進を目的とした例はビタミン B<sub>1</sub> 補給を目的として投与されるフルスルチアミンがある。チアミンは

トランスポータを介した能動輸送であるが、フルスルチアミンは脂溶性が高いため、膜を受動的に通過することができる。

ターゲティングの例としてはまず Chemical Delivery System による脳ターゲティングがある。脂溶性の賦与により効率よく BBB を通過し、脳へ移行するが、そこで酸化を受け水溶性が増大するので今度は BBB の存在により血液側に戻れなくなる。そこで蓄積され、親薬物が徐々に出現するため持続的効果が得られる。他の臓器に分布したものは同様に酸化を受けて腎排泄等によって速やかに排泄される。次に酵素の局在性を利用した大腸ターゲティングなど標的指向型プロドラッグが挙げられる。腸内細菌は大腸に多く発現しており、種々の酵素、特に還元酵素を発現して吸収を促進する働きを持つ。還元酵素により分解されるアゾポリマーなどの物質で薬物をコートすれば大腸選択性が高めることができる。例としては Insulin がある。

#### P-糖タンパク

正常細胞では P-gp は脳毛細血管内皮、膀胱上皮、肝毛細管上皮、副腎皮質、腎近位尿細管、小・大腸陰高上皮の発現して Glc やペプチドを分泌する方向に輸送している。注目すべきはガン細胞に多く発現している点である。抗癌剤、免疫抑制剤など構造の類似しない薬物を非特異的に排泄し、多剤耐性の原因となる。性質の似た低活性の薬物誘導体を p-gp に競合させる MDR modulator が研究されているが実用化に至っていない。

#### シトクロム P450

P450 は主に肝臓で働く代謝酵素であり、非常に多くの薬物代謝に関与する。その局在は核膜に弱く見られるが、大半はミクロソームにある。分子多様性があり、多くのアイソフォームが存在して分子ファミリーを形成している。基質特異性が極めて低く、一つの分子種で多くの脂溶性薬物を代謝する。逆に一つの薬物が多くの P450 分子種による代謝を受ける。それに伴い、活性阻害が起こりやすく、薬物相互作用の原因になる。抗菌剤クロラムフェニコールにより抗てんかん薬フェニトインの代謝が抑制されることが知られている。阻害の他に、誘導を受けることも特徴である。フェノバルビタール、フェニルブタゾン併用によりフェニルブタゾンの代謝が亢進する。