

初 回 通 過 効 果

瀬 崎 仁*

京都大学薬学部*

Bioavailability and First-Pass Effect

HITOSHI SEZAKI*

Faculty of Pharmaceutical Sciences, Kyoto University*

Influence of route of administration, dose and absorption rate on the bioavailability of drugs is discussed in terms of first-pass effect and compared with selected examples of drugs and dosage forms. The aims of this report are not only to define the current status of information, but also to emphasize novel approaches to the development of drug delivery devices and to demonstrate the need for clinical pharmacokinetic evaluations and usage of drugs.

医薬品の生物学的利用性 (bioavailability) に関する文献中に初回通過効果という言葉が目につくようになってきた。初回通過効果は first-pass effect の訳語であるが、時にはこれに「肝臓における」とか「腸粘膜における」あるいは「肺における」といった風に限定語句を冠する場合がある。

初回通過効果は、投与された薬物が吸収部位から静脈血によって心臓に運ばれ、動脈血によって全身に送り出されるまでの過程における代謝を意味するものであるが、吸収部位からリンパ系によって運ばれたあと、肺において初回通過効果を受ける物もあり、体循環に移行して、はじめて体内各部位に送り出されるまでの代謝という風に広義に解釈されてきている。したがって、体内を循環したあと心臓に戻り、動脈血によって再び各部位に運ばれることをくり返している間に受ける代謝は含まれてはいない。

一般に、吸収されて来た薬物の濃度は、体内分布が見かけ上平衡に達した後のそれと比較してはるかに高く、初回通過効果の大きい薬物では、投与量から見て無視できない程の一撃を蒙ることにもなる。また、作用発現部位に到達するまでの代謝 (失活…ロス) というのもあって、有効性や安全性の面からもその影響は大きい。

多くの薬物は代謝されることによって薬効を失うが、

表1に示すような薬物では活性代謝物の存在が知られている。

表1. 活性代謝物の例

親化合物	活性代謝物
allopurinol	alloxanthine
amitriptyline	desmethyramitriptyrine
aspirin	salicylic acid
chloral hydrate	trichloroethanol
clofibrate	free acid
diazepam	oxazepam
imipramine	desmethylimipramine
phenacetin	acetaminophen
phenylbutazone	oxyphenbutazone
propranolol	4-hydroxy propranolol

また、carbenicillin indanyl sodium や、carbenicillin phenyl sodium、talampicillin をはじめとするいわゆるプロドラッグ (pro-drug) では、吸収過程もしくはそれに続く部位での速やかな親化合物 (carbenicillin や ampicillin) への変換が望ましいわけであり、いずれも初回通過効果との関連が深い。

初回通過効果の有無やその程度は、薬物を二、三の異なった投与経路 (その一つは静脈内投与である場合が一般的である) によって投与したあと、血中や尿中に現われる薬物およびその代謝物の量、種類およびそれらの時

* 京都市左京区吉田下阿達町; Yoshida Shimoada-cho, Sakyo-ku, Kyoto, 606 Japan

間経過などを比較検討することによって知ることができる。この際、代謝反応に飽和現象が予測される薬物については、何段階かに投与量を変えた検討なども行なわれる。また、直接代謝に関与している組織について *in vitro*, *in situ* レベルでの検討も行なわれる。

図1は最も一般的な投与経路であり、初回通過効果の研究が進んでいる腸管吸収過程に関連のある血管系を示したものであるが、図から明らかなように、胃あるいは

小腸、さらには下部の大腸に至るまで、吸収された薬物はまず門脈 (portal vein) 系によって、薬物代謝にとって大きなウェイトを占めている肝臓に運ばれる。肝臓に入った薬物は一部胆汁中に排泄される物もあるが、残りは心臓へと送られ、ここから肺を経て、はじめて体内各部位に送られることになる。この間薬物は腸粘膜近傍の酵素あるいは肝臓中の薬物代謝酵素によって分解され、初回通過効果を示すことになる。

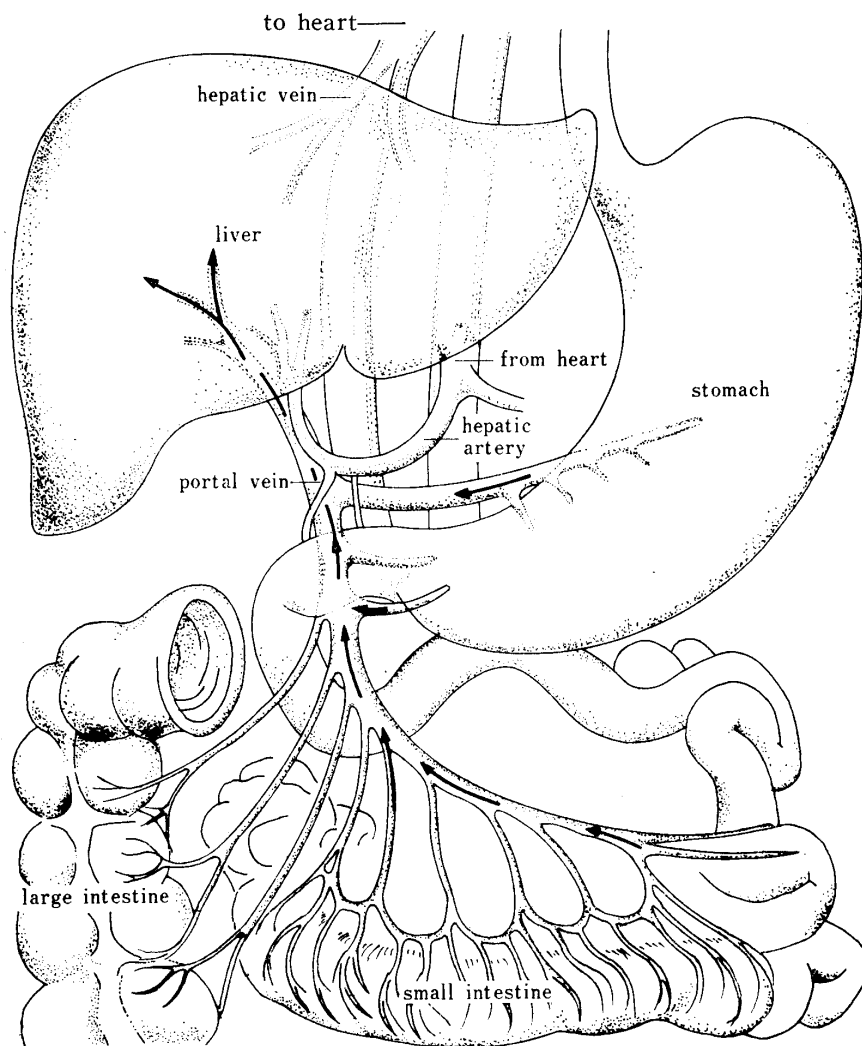


図1. 消化管吸収と血管系

最近、薬物の代謝器官として肺が特異な役割を担っていることが明らかにされつつある¹⁾。したがって、肺における代謝の大きい薬物では、薬物を吸入剤として投与した場合はもちろん静脈内投与した場合でも、条件によっては心臓から各部位に送り出されるまでにかなりの量が代謝される可能性も考えられる。すなわち、肺における初回通過効果の程度が問題となるわけである。また、古くから知られているように、舌下投与とか直腸内投与

の場合にはその部位の脈管系からみて、経口投与に比較し初回通過効果を受ける割合が少ないことも考えられる。

初回通過効果の研究は、生体丸ごとレベルの薬物移行の解析の影にかくれていたこともあり、また、微量の薬物あるいは代謝物を特異的に定量する方法の確立や他の実験上の困難さもあり、比較的遅れてスタートした。しかし、生物学的利用性の厳密な定義が定められてくる過程

においてその重要性が次第に脚光を浴びてきた。また、生物薬剤学、臨床薬理学の領域の研究が進むにつれて、後に述べるような多くの薬物が吸収部位から体循環に移行するまでに初回通過効果を受けていることが明らかとなってきた。そして、最近では製剤の剤形設計や病態時の薬物投与計画の面でも初回通過効果を考慮に入れる必要のあることが認識されてきている。

初回通過効果で見られる代謝反応のある物は比較的低濃度で飽和に達する物が多く、薬物濃度が高い場合には未変化薬物の割合（初回通過効果を受けない割合）が大きくなる。このような傾向は特に腸粘膜における代謝に顕著である。したがって投与量あるいは代謝部位における薬物の濃度と、代謝が免がれた薬物の量（あるいは割合）との間に正比例の関係が成立しなくなる。たとえば図2は、ヒトに salicylamide を経口投与した際に血中に現われる未変化体（salicylamide）の濃度を示したものであるが、1 g 以下の投与では初回通過効果のためにほとんど血中に現われなかった salicylamide が、2 g 投与では、その代謝が飽和されるため高い血中濃度を示し、代謝物の絶対量はともかく、全体としては初回通過効果が無視し得るようになることを示している²⁾。したがって、初回通過効果の大きい薬物では、同じ総投

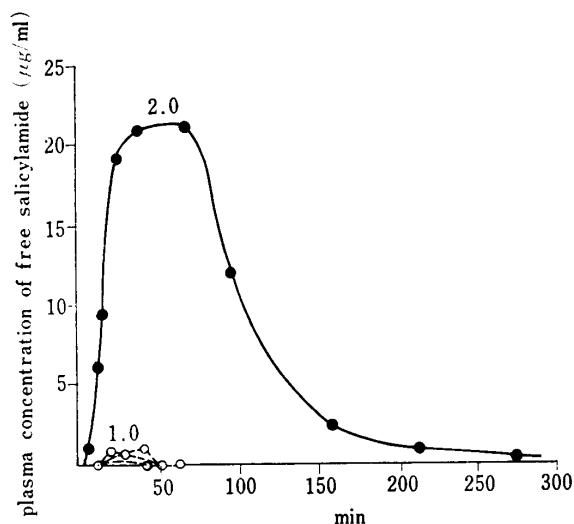


図2. salicylamide の投与量と血中濃度の関係
(—●— 2 g, …○… 1 g)

与量であっても、一度にその全部を与えた場合と、何回かに分けたり、徐放性製剤として少しずつ吸収させた場合とでは未変化のまま体循環に移行する程度、すなわち生物学的利用性が異なってくることになる。また、このような薬物では、通常の治療に用いられている用量でも、併用薬物あるいは食事成分などが製剤の腸内への移行を遅らせたり、代謝の促進、阻害などを起こす場

合には生物学的利用性も異なってくることもなるわけである。

種々の薬物の初回通過効果

初回通過効果の重要性が認識されてくるにつれて、種々の角度から検討が進められ、その結果一例として表2に示したような薬物についてかなり著しい初回通過効果の存在することが明らかにされた。

表2. 初回通過効果が認められた薬物の一例

alprenolol
aminosalicylic acid
aspirin
chlorpromazine
desmethyylimipramine
imipramine
isoproterenol
isosorbide dinitrate
levodopa
lidocaine
methyl dopa
morphine analgesics
nortriptyline
oxyphenbutazone
phenacetin
pheniprazine
promethazine
propoxyphene
propranolol
quinidine
reserpine
rifampicin
salicylamide
serotonin
tryptophan

初回通過効果は、投与経路によって代謝される薬物の割合が異なるという点ではもちろん重要であるが、投与経路によって生ずる代謝物が違ってくるという質的な問題にも注意が必要である。図3はヒトにおける propranolol の代謝を示したものであるが、このうち 4-hydroxypropranolol は表1で示したように propranolol の活性代謝物であり、β-遮断作用を有している。この代謝物は propranolol を静脈内投与した場合よりも、経口投与した場合により多く血中に現われる。したがって、血中に存在する未変化の propranolol 量を測定し、そのβ-遮断作用との関係を比較すると、同じ血中濃度を示す場合でも経口投与の場合の方が静脈内投与に比して強いβ-遮断作用を示すという結果が得られる³⁾。

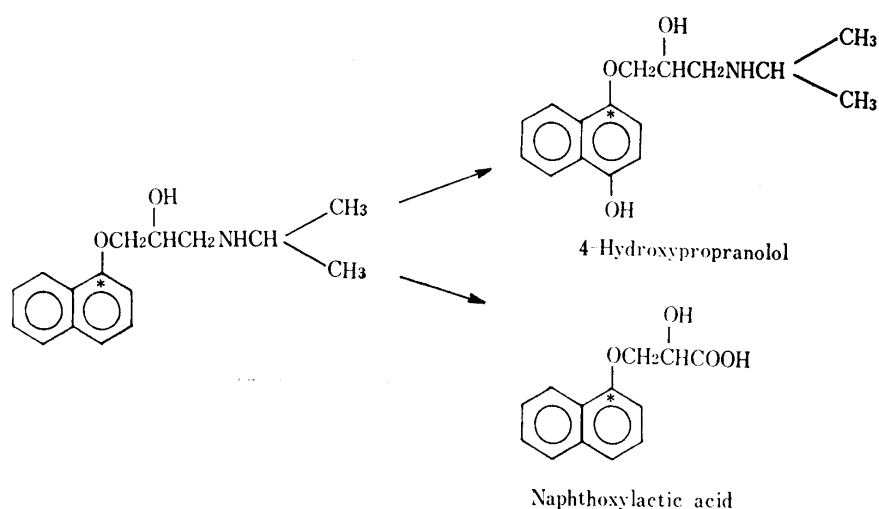


図3. propranolol およびその代謝物

代謝物の質という問題は isoproterenol についても見られる³⁾. 図4はヒトにおける isoproterenol の代謝過程

程を示したものであり, 表3は種々の投与経路でヒトに isoproterenol を投与したあと尿中に排泄される

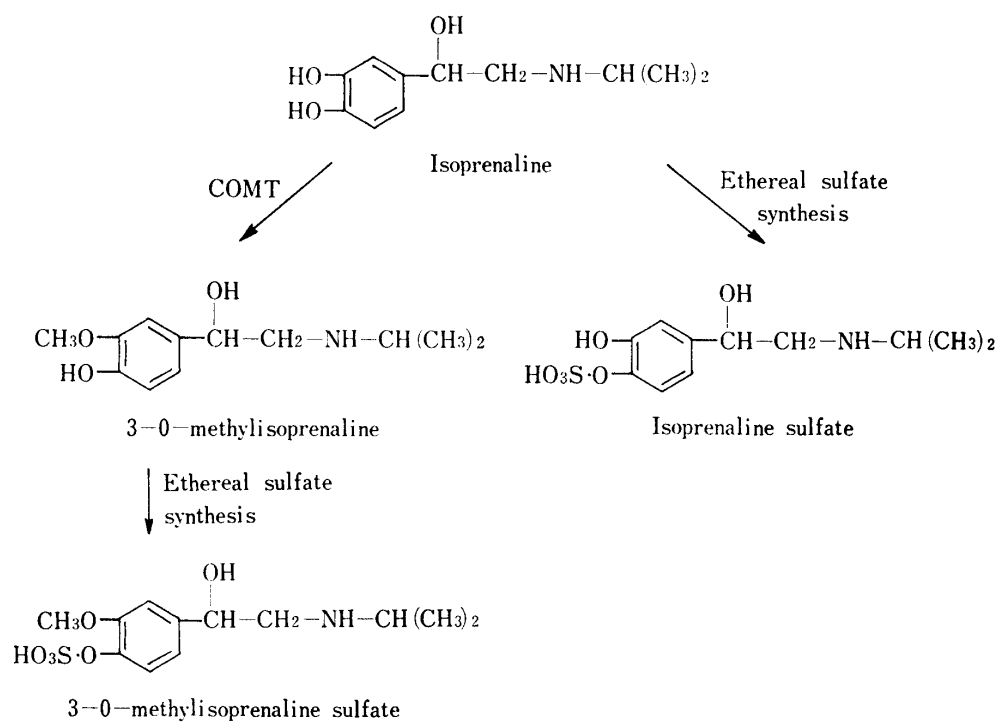


図4. ヒトにおける isoproterenol の代謝過程

表3. 投与経路と代謝物の割合

投与経路	投与量 ($\mu\text{g}/\text{kg}$)	時間	尿中放射活性より求めた排泄量 (%)			
			Free I	Conj. I	Free OM-I	Conj. OM-I
静脈内	0.06	15	65.2	0	(あわせて31.4)	
経口	44	48	9.2	84.2	1.0	3.0
吸入	5.7	48	3.5	89.6	1.2	7.2
気管内	0.03	50	8.8	6.3	6.2	59.7

isoproterenol およびその代謝物の割合を示したものであるが、静脈内投与の場合には大部分の isoproterenol が未変化 (Free I) のまま尿中に排泄されることがわかる。これに対し、経口投与の場合には、腸粘膜および肝臓における著しい初回通過効果のため血中に現われるものは大部分がエーテル硫酸抱合体 (isoprenaline sulfate : Conj. I) となってしまう。一方、エアゾルとして与えた場合にも同一の代謝物が尿中に現われることから、吸入された isoproterenol の大半が実は消化管に入っていることを示している。このことは、isoproterenol を気管支内に投与した場合、大部分が肺の初回通過効果によって 3-O-methylisoprenaline sulfate (Conj. OM-I) となっていることから明らかである。このように、初回通過効果によって、代謝物が量的・質的に異なることは、薬物の投与経路の変更や剤形の拡大をはかろうとする場合に留意すべき情報の一つであるということがわかる。

製剤設計と初回通過効果

初回通過効果を示す薬物が明らかにされてくるにつれて、製剤の設計に際してもこれを考慮することの必要性が認識されるようになってきた。

経口投与された薬物の初回通過効果にとって肝臓が最も主要な役割を占めていることは明らかであるが、薬物によっては腸粘膜近傍における代謝を無視し得ないものもある。後者の場合は特に、通常の投与量程度でも代謝に飽和現象が認められるだけに、代謝部位である腸粘膜を通過して行く薬物の濃度が問題となることが多い。すなわち、既に述べたように製剤の腸への移行の遅れや主薬の放出不良のために吸収が徐々に行なわれる場合、未変化のままで全身循環に移行する薬物の投与量に対する割合が異なってくるわけであって、rate of bioavailability に由来する extent of bioavailability の変化という現象が現われる。たとえば、sulfisoxazole の矯味を目的として小児用シロップ剤に用いられている sulfisoxazole N⁴-acetyl をラットに経口投与した場合、96 時間までに尿中に排泄されてくるすべての sulfisoxazole 関連化合物の中に占める N⁴-抱合体 (主としてアセチル体) の割合がシロップの組成によって異なるのもその一例である⁴⁾。このような現象は、主薬を懸濁させる液の組成によっては胃内容排出時間 (gastric emptying time) が延長したり、逆に、添加物によって消化管粘膜の透過性が影響を受けるため吸収速度が変化し、初回通過効果を受ける度合、すなわち代謝物として尿中に排泄される割合も変化したものと考えられる (表4)。

表4. Sulfisoxazole N⁴-acetyl を種々の溶剤に懸濁し投与した際の N⁴-抱合体の割合

溶 剤	抱合体の割合(尿中に排泄される全sulfisoxazole関連化合物に対するN ⁴ -抱合体の割合)
0.5% methylcellulose 水溶液	6.7%
polysorbate 80 溶液	11.2
hexadecane	13.2
triolein	14.2
trioctanoin	15.8
oleyl alcohol	26.2

舌下投与や鼻孔内投与、直腸内投与などによって初回通過効果を軽減することが可能であると言われてきたが、定量的な報告が発表され始めたのは最近のことである。図5は isosorbide dinitrate 舌下錠 (5 mg) および経口徐放性製剤 (20mg) をヒトに投与した際の血中濃度曲線を示したものであるが、血中濃度曲線下の面積 (AUC) は、舌下錠投与時 (—○—) を基準にとると舌下錠の経口投与 (—●—) では 60 %, 徐放性製剤では 47% となっており、舌下投与以外ではかなりの初回通過効果の存在が予測される (AUC は投与量の差を考慮して $\text{ng} \cdot \text{hr}/\text{ml}/\text{mg}/\text{kg}$ で求めている)^{5,6)}。

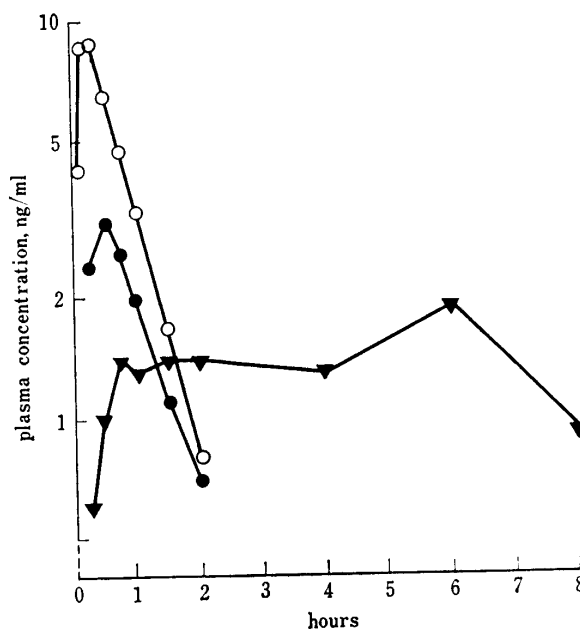


図5. Isosorbide dinitrate 投与後の血中濃度曲線 (縦軸が対数目盛りとなっていることに注意)

Isosorbide dinitrate には活性代謝物も存在し、体内動態も複雑であり、これらの結果を薬効や安全性に直結させるには問題もあるが、製剤化に際して初回通過効果が無視できない物であることがわかる。

抗パーキンソン剤の一つである levodopa もまた初回

通過効果の大きい薬物であることが知られている。特に levodopa 自体の示す胃腸障害や、末梢での dopamine 生成という本質的な（作用部位における）生物学的利用性低下の改善が求められていた。このため、carbidopa (MK-486), benserazide をはじめとするいわゆる dopa economizer や他の抗パーキンソン剤の開発が行なわれる一方、製剤法によってこのような問題を解決しようとする試みも進められ、その一関として levodopa の発泡性腸溶錠に関する一連の研究が発表されたが、ここでも初回通過効果の問題がとりあげられている⁷⁾。すなわち、levodopa の初回通過効果を調べる目的でイスを用いて levodopa を静脈内、門脈内および十二指腸内に投与

し、血中濃度曲線から AUC を求めたところ表 5 に示すような結果が得られ、levodopa が初回通過効果を受け易い薬物であること、しかもそれが肝臓よりは腸粘膜に存在する酵素によって行なわれることが明らかとなった。

表 5. levodopa 投与後の AUC

投与経路	levodopa ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$)	総dopamine 類 ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$)
静 脈 内	1.70 ± 0.09	0.56 ± 0.14
門 脈 内	1.85 ± 0.10	0.57 ± 0.03
十二指腸内	0.65 ± 0.06	0.78 ± 0.07

表 6. GET に影響をおよぼす種々の要因

	GET			GET	
	短縮	遅延		短縮	遅延
1 生理学的要因			liquids	+	
Liquids	+		Pyloric stenosis		+
Solids		+	Gastric volvulus		+
Acid		+	Intestinal obstruction		+
Fat		+	Gastroenterostomy	+	
Increased osmotic pressure		+	3 薬理学的要因		
Amino acids		+	Anticholinergic drugs		
Gastric distension	+		atropine		+
Gastrin		+	propantheline		+
Secretin		+	tricyclics		+
Cholecystokinin		+	trihexyphenidyl		+
Glucagon		+	methylatropine nitrate		+
Posture (prone or R side)	+		Ganglion blocking drugs		
Energy density of food	+		hexamethonium		+
2 病理学的要因			Narcotic analgesics		
Acute abdomen		+	morphine		+
Chronic calculi	+		pethidine		+
cholecystitis			diamorphine		+
Laparotomy		+	pentazocine		+
Trauma and pain		+	Isoniazid		+
Labour		+	Sodium nitrite		+
Myocardial infarction		+	Chloroquine		+
Gastric ulcer		+	Alcohol		+
Duodenal ulcer	+		Diethyl sodium		+
Hepatic coma		+	sulphosuccinate		
Hypercalcaemia		+	Phenytoin		+
Diabetes mellitus		+	Metoclopramide	+	
Myxoedema		+	Reserpine	+	
Malnutrition		+	Anticholinesterases	+	
Migraine		+	Sodium bicarbonate	+	
Raised intracranial pressure		+	Aluminium hydroxide		+
Atrophic gastritis			Magnesium hydroxide		+
solids		+			

また levodopa の吸収部位について検討したところ、この薬物が十二指腸から特に良く吸収され、しかも都合の良いことにここでは levodopa decarboxylase の活性も低いことが明らかとなった。これら一連の生物薬剤学的検討の結果を考慮に入れて開発されたのが発泡性腸溶錠で、胃を通過して主たる吸収部位である十二指腸に移行するや、急速に崩壊、溶解しかつ代謝部位である腸粘膜での脱炭酸反応の能力をオーバーする程度の薬物が吸収部位を通過して体循環に移行する結果初回通過効果を大幅に低下させることになる。このようにして、従来の投与量以下で高い levodopa の血中濃度が得られるのに対し、副作用の一部とも関係のある総 dopamine 類の血中濃度をより低く抑えることができたのである。

初回通過効果に影響をおよぼす各種の要因

これまで述べてきたことから明らかなように、初回通過効果は様々な要因に支配されている。消化管吸収と生物学的利用性との関係に限定してみても、吸収部位への移行性、吸収部位滞留性、溶解性、安定性、吸収部位を通過する薬物の濃度、腸粘膜や肝臓の酵素活性、吸収、代謝部位における血流量をはじめとする多くの因子が考えられる。これらの要因のあるものは併用される薬物や病気によっても影響を受けることが知られている。たとえば、吸収部位への移行速度と関連の深い胃内容排出時間(GET)一つをとってみても、表6に示したような多くの要因に左右されていることが知られている⁸⁾。また、最近の研究では固形製剤の寸法⁷⁾や比重などとの関連も指摘されている。

したがって、初回通過効果を受け易い薬物と表6に示すGET延長作用を有する薬物とが併用される場合には、前者の生物学的利用性に薬物治療上無視することができないような変化の現われることも考えられる。また、肝臓への取り込み、代謝、あるいは胆汁排泄能力など初回通過効果と関係の深い現象の変化を伴う病態時の生物学的利用性の変動が大きく、臨床薬物動力学の立場から投与量を決定する必要に迫られる場合のあることも予測される。

一方また逆に、初回通過効果に関するこのような情報を活用することによって、積極的に初回通過効果の修飾を行なうことも考えられる。それには薬物相互作用の良い面を利用して“first-pass modifier”を併用するとか、製剤中に用いられている基剤の生物薬剤学的特性を

功く利用した剤形を開発する⁹⁾とか、病態時の初回通過効果の変化を予測した投与計画¹⁰⁾をはじめとするいくつかの試みが考えられる。

初回通過効果の研究は漸くその緒についた段階であり、薬物治療における意義に関しても今後の検討にまたなければならない部分が多い。またその内容はいずれも薬物投与の精密化とつながりを持っているものであるだけに、基礎的研究のみならず薬物治療の場における関連情報のフィードバックが望まれるのである。

参考文献

- 1) 北村 諭, 石原陽子: 代謝器官としての肺, 月刊薬事, 18, 2197 (1976).
- 2) S. Riegelman, M. Rowland: Effect of route of administration on drug disposition, J. Pharmacokin. Biopharm. 1, 419 (1973).
- 3) C. T. Dollery, D. S. Davies, M. E. Conolly: Differences in the metabolism of drugs depending on their routes of administration, Ann. N. Y. Acad. Sci., 179, 108 (1971).
- 4) D. C. Bloedow, W. L. Hayton: Saturable first-pass metabolism of sulfisoxazole N¹-acetyl in rats, J. Pharm. Sci., 65, 334 (1976).
- 5) D. F. Assinder, L. F. Chasseaud, T. Taylor: Plasma isosorbide dinitrate concentrations in human subjects after administration of standard and sustained-release formulations, ibid., 66, 775 (1977).
- 6) D. E. Reed, J. M. Akester, J. F. Prather, J. R. Tuckosh, D. H. McCurdy, C. Yeh: Blood and tissue levels of ¹⁴C-isosorbide dinitrate after oral and intravenous administration to rat, J. Pharmacol. Exptl. Therap., 202, 32 (1977).
- 7) 森岡 正, 池上佳彦, 笹原邦宏, 似内 貴, 羽原妙子, 二宮昭夫, 川原幸則, 小島敏昌, 西村憲治, 新井幹男, 林 直一, 三浦秀雄, 篠崎 修, 渡辺 吉明: Bioavailability 向上のための製剤設計 (I~V), 日本薬学会第 97 年会発表, (1977).
- 8) W. S. Nimmo: Drugs, diseases and altered gastric emptying, Clin. Pharmacokinetics, 1, 189 (1976).
- 9) 高田寛治, 三上弘美, 浅田昌三, 辰尾 潔, 村西昌三: 薬物の肝胆系輸送に関する生物薬剤学的研究 (7), 肝初回通過効果の製剤的修飾による rifampicin の systemic bioavailability の改善, 日本薬学会第 97 年会発表, (1977).
- 10) A. S. Nies, D. G. Shand, G. R. Wilkinson: Altered blood flow and drug disposition, Clin. Pharmacokinetics, 1, 135 (1976).