

6. バイオアベイラビリティ/Bioavailability

バイオアベイラビリティ/bioavailability(BA)は投与した量に対する全身循環に到達した未変化体の相対的薬物量とその速度を表すために使われる語である [Wagner, 1981]。初期には単にアベイラビリティ(availability) [Hahn Whipple, 1938]、生理学的アベイラビリティ(physiological availability) [Melnick, Hochberg, Oser, 1945]や生物学的アベイラビリティ(biological availability) [Bailey, Dutton, al., 1946]と呼ばれた。当初、これらのアベイラビリティの用語は様々な形態(塩、化合物、食物の種類、など)から関心のある成分(例えば、ビタミン類、ヨウ素、など)が生体に利用されること、すなわち吸収されて体内に存在することを表現するために用いられた ([Baldwin, Thiessen, McInroy, 1947], [Ambrose DeEDS, 1947])。その利用性の違いを、相対的に比較することから、吸収の程度を表現するようになった。Oser らの一連の研究([Oser, Melnick, Hochberg, 1945] [Melnick, Hochberg, Oser, 1947])は果物や製剤からの水溶性ビタミンの吸収について、尿中排泄量を指標として水溶液と比較したもので、バイオアベイラビリティ(BA)に関する先駆的な研究といえる。BA には絶対バイオアベイラビリティ/absolute bioavailability と相対的バイオアベイラビリティ/relative bioavailability という用語があるが、絶対・相対的という修飾語を付ける場合は速度ではなく量的な意味、すなわち生物学的利用率の意味で用いる。これらの用語は別項目(生物学的同等性)で取り上げる予定である。

1950 年代には、カプセル剤や錠剤などの製剤からの利用性と製剤の崩壊性/disintegration との関連性が研究されるようになり、Chapman らは各種コーティング錠からのリボフラビンの利用性と崩壊時間の関係を検討している ([Chapman, Crisafio, Campbell, 1954], [Chapman, Chatten, Campbell, Physiological availability of drugs in tablets., 1957])。この時期が生物薬剤学/biopharmaceutics の黎明期と考えられる。その後、dicumarol 錠で生じた製剤間の利用性の著しい違い ([Lozinski, 1960])から、崩壊速度のような *in vitro* 試験では検出できない製剤間の吸収性の違いが議論されるきっかけとなった。

physiological/biological availability はその後の薬物動態学の形成、体系化にともない、bioavailability として再定義されることとなった。一つのエポックメイキングな出来事として、ジゴキシンの製剤間差の事例を取り上げる。Vitti ら ([Vitti, Banes, Byers, 1971])はジゴキシンの患者の反応のばらつきは患者に由来するものではなく、製剤に由来することを指摘した。また、Hamer ら ([Hamer Chamberlain, 1973])はジゴキシン製剤である Lanoxin の新処方では旧処方と比較し BA が著しく高くなることについて注意を喚起しており、BA の変化の程度が個体ごとに異なり、旧製剤で吸収の低い個体ほど新製剤 BA が大きく、個体ごとに評価する必要があると述べている。また、Lindenbaum ら ([Lindenbaum, Mellow, Blackstone, Butler, 1971], [Lindenbaum J., 1973])は4種のジゴキシン 0.5 mg 製剤(3社、4ロット)について、4名の健康被験者にクロスオーバー

で単回投与し、血清中ジゴキシン濃度を投与後 0.5 から 5 時間まで測定し（図 6-1）、製剤間で著しい違いがあることを見出した。

図 6-1 （ [Lindenbaum J., 1973] ）

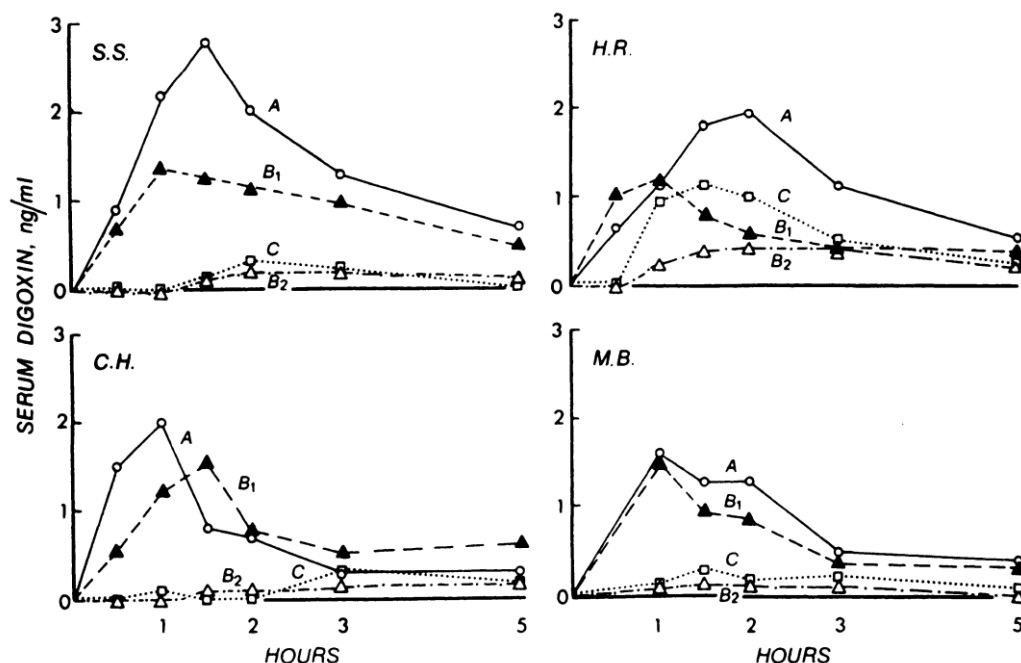


FIG. 6. Individual absorption curves after digoxin products A, B₁, B₂, and C in four normal subjects. Serum digoxin levels at ½ hr were not obtained in M. B. [Reproduced from Lindenbaum *et al.* (18)].

このようにして、ジゴキシンの血清中濃度や薬理効果のバラツキが製剤に含まれる成分の変動ではなく、製剤の BA の違いによることが認識されるようになった。この頃、食事による影響も検討されており（ [Sanchez, Sheiner, Halkin, Melmon, 1973] ）、単回投与では食後投与により、血清中 AUC とピーク濃度が低下するが、5 日間の累積尿中排泄量には顕著な影響は見られず、BA を薬理作用と関連付けて考える場合、AUC やピーク濃度だけではなく尿中排泄量も同時に考慮することが必要と結論した。

1971 年に National Academy of Science of United States で開催された Conference on Bioavailability of Drugs（ [Brodie Heller, 1972] ）において、薬剤の BA に関する当時の多数の研究が要約され、医薬品の BA を修飾する製剤上の様々な要因（粒子の大きさや形、結晶形、滑沢剤、崩壊剤、着色剤や他の製剤処方への添加剤の種類や量、その他）に関する深い洞察が得られた（ [Levy Gibaldi, 1974] ）。この 1970 年代前半までに BA の違いが問題とされた薬物の例を表 6-1 に示す。

表 6-1 List of drugs with different bioavailability between preparations/formulations

Drug	Reference
Ampicillin	[MacLeod, ほか, 1972]
Chloramphenicol	[Glazko, Kinkel, Alegnani, Hplmes, 1968]
Dicumarol	[Lozinski, 1960]
Digoxin	[Lindenbaum, Mellow, Blackstone, Butler, 1971]
Oxytetracycline	[Brice Hammer, 1969]
Phenytoin	[Bochner, Hooper, Tyrer, Eadie, 1972]
Tetracycline	[Barr, Gerbracht, Letcher, Plau, Strahl, 1972]

このように、製剤間の吸収性の違いについて、血中濃度を用いて BA、すなわち全身循環血流に入る速度と程度として評価する概念が形成されて、治療上の同等性/therapeutic equivalency が議論できる背景が整ってきた。それが集約されて生物学的同等性/bioequivalence (BE) の考え方や方法論がまとめられたのだが、これについては別の項で述べることにし、ここでは「製剤/薬物の特性としての BA、薬理作用と直接的に関連する量の指標としての BA」という概念が、どのようにして薬物動態学的に定義され、評価されるようになったか、という点を掘り下げて、段階を追って取り上げてみたい。

(1) Availability の指標としての尿中排泄

前述のように Chapman ら（[Chapman, Crisafio, Campbell, 1954]）はリボフラビン製剤間の吸収性（physiological availability）とコーティング錠の崩壊/disintegration 時間の違いを検討し、製剤試験としての崩壊試験の意義を示したが、その際に in vivo の吸収性を評価するために尿中へのリボフラビンの排泄量を用いた（[Chapman, Crisafio, Campbell, 1955]）。現代的に解釈すると、薬物の腎クリアランス（CL_r）が以下のように尿中排泄量/urinary excretion（UR）と AUC から求められる定数であるので、

$$CL_r = \frac{UR}{AUC} \quad \text{[式 16]}$$

UR は AUC と比例しており、AUC を用いて吸収性を評価することと等価である。

なお、Chapman らは、25 種のリボフラビン製剤と 7 種のパラアミノサリチル酸ナトリウム(PAS)製剤の physiological availability と崩壊時間を比較した（図 6-2）。

図 6-2 ([Chapman, Chatten, Campbell, 1957])

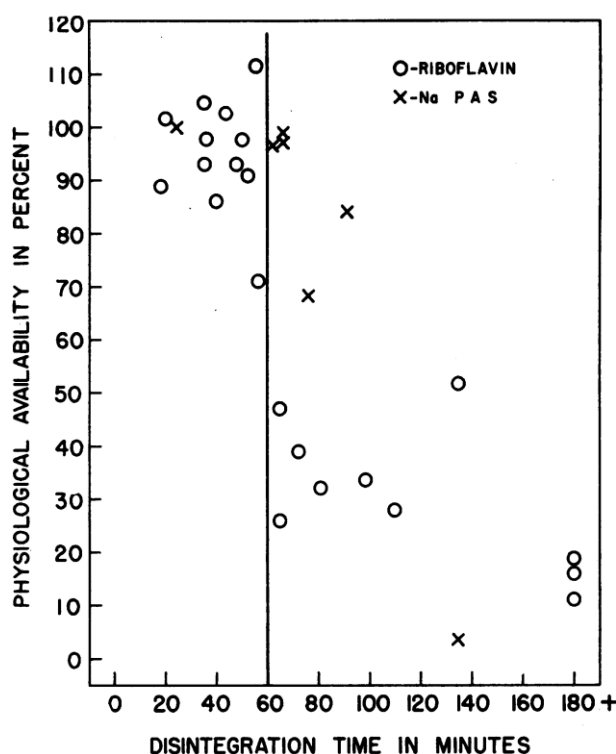


Fig. 1.—Relationship between physiological availability and disintegration time.

縦軸の”Physiological availability in percent”は尿中排泄を指標に求めている。この試験から、リボフラビン製剤では崩壊時間 64 分以上、PAS 製剤では 67 分以上で、availability の低下が著しいことから、製剤試験としての崩壊試験の意義を議論している。

尿中排泄量を用いたバイオアベイラビリティの評価は尿中排泄率の高い薬物について相対的に評価する際には適切で、被験者に対する負荷が少ないので、1970 年代前半の議論の際にも、nitrofurantoin 製剤のバイオアベイラビリティの比較に用いられている ([Meyer, Slywka, Dann, Whyatt, 1974])。

(2) 投与後一定時間後の血中濃度による評価

MacLeod ら ([MacLeod, ほか, 1972]) は ampicillin のカプセル剤のバイオアベイラビリティを 3 種のブランド間で比較する際に、経時的に採血した血清中 ampicillin 濃度を各測定時点について比較したり (表 6-2)、ピーク濃度を比較したりしている。これらは、バイオアベイラビリティの相対評価を検討する際の統計解析手法を含めた方法を確立する過程で議論されたものである。生物学的同等性に関連する内容なので、その項で再度取り上げる予定である。

表 6-2 ([MacLeod, ほか, 1972])

Table VI
Levels of significance from the analysis of variance of the mean ampicillin serum concentration at each sampling time for Study I

Sources of variation	“P” values at sampling hours					
	1/2	1	2	3	4	6
Between subjects	n.s.*	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
Interaction between products and days	n.s.	n.s.	n.s.	<0.20	<0.20	<0.10
Within subjects	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
Products	n.s.	<0.01	<0.05	<0.001	=0.05	n.s.
A-1 vs B	n.s.	n.s.	n.s.	<0.01	n.s.	n.s.
A-1 vs C	n.s.	<0.01	<0.01	<0.001	n.s.	n.s.
B vs C	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
Days	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	<0.05	<0.001
Interaction between products and days	n.s.	<0.20	<0.20	n.s.	n.s.	n.s.

* n.s. = not significant at P >0.20 for tests of interaction and
P >0.01 for product pair comparisons

(3) 血中濃度の時間推移全体を表す AUC による評価

血中（全血中/血清中/血漿中）濃度の時間軸に沿った積分値である AUC（Area Under the concentration-time Curve: 濃度-時間曲線下面積）は薬物が体内に存在することの量的指標として、循環血中の薬物を測定しているので、先に挙げた尿中排泄量（速度）より直接的な指標と考えられる。[注：AUC については別途、用語として取り上げる予定]

尿中排泄と比較すると、1) ほとんど尿中に排泄されない薬物に対しても適用可能、2) 時間軸に沿って、ほぼ連続的に観察可能、という利点があるが、1) 採血が侵襲的であり、2) 採血できる量に限界がある、などの欠点もある。将来的には、非侵襲的に血中濃度を観察する方法も開発されることを期待する。

（絶対）バイオアベイラビリティ/(absolute) bioavailability は投与量に対する全身循環に到達した薬物量の割合で、静脈内(iv)投与の場合、投与量の 100%が全身循環に入力されるので、F=1 である。他の経路(ex-iv)で投与する場合の絶対 BA は iv 投与時の AUC_{iv} に対するその投与経路での AUC_{ex-iv} の比として求める（式 17）。消失速度を揃える必要がある（クリアランスを等しくする）ため、同一個体で 2 投与経路のデータを取る必要がある。2 投与経路のデータをとるため、Strong らは安定同位体（¹³C）で標識した N-アセチルプロカインアミド（NAPA）を iv 投与し、同時に標識していない NAPA カプセル剤を経口投与して、経時的な血中濃度と尿中排泄を分離定量し、経口投与時の絶対 BA を求めた（[Strong, Dutcher, Lee, Atkinson, 1975]）。この手法は、accelerator mass spectrometry (ASM)の技術の発展とともに、応用範囲が広がっている（[Burt, John, Ruckle, Vuong, 2016]）。

$$F_{ex-iv} = \frac{AUC_{ex-iv}}{AUC_{iv}} \quad [\text{式 17}]$$

F_{ex-iv} : iv 以外の経路での絶対 BA (率)

式 17 は iv 投与と非 iv 投与で同一の投与量の場合であるが、薬物の薬理作用/毒性の観点から、通常、iv 投与では投与量を少なくしている。そこで、iv 投与量 (D_{iv}) と非 iv 投与量 (D_{ex-iv}) を用いて、式 17 を拡張して用いる。(式 18)

$$F_{ex-iv} = \frac{AUC_{ex-iv}/D_{ex-iv}}{AUC_{iv}/D_{iv}} \quad [\text{式 18}]$$

式 18 は iv 投与量～非 iv 投与量の範囲で、AUC が投与量と比例関係にあることを前提にしているが、式 17 でも仮定している「クリアランスが濃度に依存しないこと」と等価で、新たに条件が加わってはいない。2 つの投与経路の AUC が近づくのであれば、条件が整い易い。

(4) 吸収の速さの評価

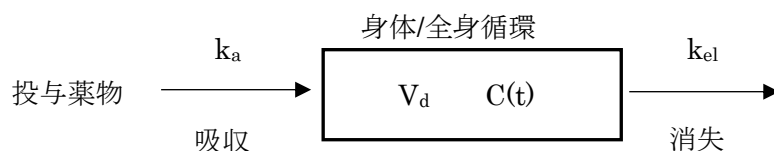
吸収の速さ/rate of absorption の評価に入る前に、まず吸収過程のモデル化について触れておく。分布容積の項で述べたように、Dominguez は以下の吸収速度の式を導いた ([Dominguez Pomerene, 1945], [Wagner, 1981])。

$$\frac{dA}{dt} = V \frac{dC}{dt} + V k C \quad [\text{式 11}] \quad [\text{式 11}]$$

$\frac{dA}{dt}$ は (吸収過程の時間 t における) 吸収量(A)の変化速度、つまり吸収速度は、 $V \frac{dC}{dt}$ = 時間 t における分布容積×血中濃度変化速度、すなわち体内薬物量の増加速度と、 $V k C$ = 時間 t 、血中濃度 C における消失速度であるので、吸収速度 = 増加速度 + 消失速度 で表したのである。この式を用いて、 V と k が既知のときに、血中濃度変化を測定して、吸収速度が求められることを示している。

この式は、以下のように一次吸収速度と一次消失速度を仮定した 1-コンパートメントモデル (図 6-3) と等価である。

図 6-3 1-コンパートメントモデル



(1) 単位時間の吸収量 (吸収速度) = $k_a \times F \times D(t)$

$D(t)$ は時間 t で吸収されていない投与薬物量、 F は量的な意味のバイオアベイラビリティ、 k_a は吸収速度定数。

(2) 薬物消失の速度（消失速度） $=V_d \times k_{el} \times C(t)$

(3) 時間 t の体内薬物量 $A(t) = V_d \times C(t)$ なので、[注： $A(t)$ は Dominguez の式 11 の A とは異なるので、注意が必要である。]

体内量の変化速度 = (1) - (2)

$$\frac{d}{dt}A(t) = V_d \times \frac{d}{dt}C(t) = k_a \times F \times D(t) - V_d \times k_{el} \times C(t) \quad [\text{式 19}]$$

(4) これを吸収速度 $k_a \times F \times D(t)$ について解くと

$k_a \times F \times D(t) = V_d \times \frac{d}{dt}C(t) + V_d \times k_{el} \times C(t)$ となり、右辺は式 11 と同じ式となる。

(3) $\frac{d}{dt}A(t) = k_a \times F \times D(t) - V_d \times k_{el} \times C(t)$ について、

(5) 両辺を $t=0$ から $t=\infty$ まで積分すると

$$[A(\infty) - A(0)] = k_a \times F \times \int_0^\infty D(t)dt - V_d \times k_{el} \times \int_0^\infty C(t)dt$$

(6) ここで、投与前の体内量 $A(0)=0$ 、無限時間経過後の体内量 $A(\infty)=0$ なので、

$$k_a \times F \times \int_0^\infty D(t)dt = k_{el} \times V_d \times \int_0^\infty C(t)dt \quad [\text{式 20}]$$

(7) 一方、投与薬物は一次速度で吸収されてなくなると仮定しているので

$$\frac{d}{dt}D(t) = -k_a \times D(t) \quad \text{つまり} \quad \frac{1}{D(t)} \frac{d}{dt}D(t) = -k_a$$

(8) 両辺を t について積分して、 $D(t)$ について解くと

$$D(t) = D_0 e^{-k_a t} \quad [\text{式 21}]$$

両辺を $t=0$ から $t=\infty$ まで積分して、

$$\int_0^\infty D(t)dt = \frac{1}{k_a} \{D_0 - D_\infty\}$$

$$D_0 = \text{投与量}, D_\infty = 0 \quad \text{すなわち} \quad \int_0^\infty D(t)dt = \frac{\text{投与量}}{k_a} \quad [\text{式 22}]$$

(9) 式 22 を式 20 に代入して、 $\int_0^\infty C(t)dt = AUC_{ex-iv}$ として F について整理すると

$$F = \frac{k_{el} \times V_d \times AUC_{ex-iv}}{\text{投与量}} \quad [\text{式 23}]$$

式 23 は F が k_a とは独立、すなわち量的な意味のバイオアベイラビリティ (BA) は吸収の速さに依存しないことを示している。また、式 23 から静脈内投与時の AUC (AUC_{iv}) と投与量の関係式を代入し、静脈外投与時の F を求める式 17 及び式 18 が誘導できる。

少し話がそれたが、以上のように吸収速度は、吸収過程の濃度上昇速度を消失による減少速度を補正して評価できる。

しかしながら、多くの即放性薬剤では、吸収過程が短時間で終了するため、吸収過程を十分には観察できず、吸収速度のような直接的なパラメータではないものを指標とすることが検討された。

a) $t_{\max}$: 最高血中濃度到達時間/time of maximum concentration

$t_{\max}$ は $T_{\max}$ と表記される場合も多く、添え字を用いない場合は $T_{\max}$ が多く用いられる。 $t_{\max}$ は以下のように、前述の一次吸収速度過程と一次消失速度過程による 1-コンパートメントモデルを用いて、解を求めると投与量とは独立であることが分る。

(1) 式 19 の $D(t)$ に式 21 を代入する。

$$V_d \times \frac{d}{dt} C(t) = k_a \times F \times D_0 \times e^{-k_a t} - V_d \times k_{el} \times C(t)$$

(2) この $C(t)$ に関する微分方程式を $C_0=0$ 、 $C_{\infty}=0$ の条件で解く（詳細は省くが、単純な変数分離方式では解けないので、一般的にはラプラス変換を用いて解く。）

$$C(t) = \frac{k_a \times F \times D_0}{(k_a - k_{el}) \times V_d} (e^{-k_{el} t} - e^{-k_a t}) \quad [\text{式 24}]$$

(3) $t=t_{\max}$ で $C(t)$ が最大（極大）、すなわち $\frac{d}{dt} C(t)=0$

$$\frac{d}{dt} C(t) = \frac{k_a \times F \times D_0}{(k_a - k_{el}) \times V_d} (-k_{el} \times e^{-k_{el} t} + k_a \times e^{-k_a t}) = 0$$

したがって、 $k_{el} \times e^{-k_{el} t_{\max}} = k_a \times e^{-k_a t_{\max}}$

(4) 両辺の自然対数を取って、 $t_{\max}$ について解くと、

$$t_{\max} = \frac{\ln(k_a/k_{el})}{(k_a - k_{el})} \quad [\text{式 25}] \quad (\text{ただし、} k_a \neq k_{el} \text{ の場合}) \text{ となり、} t_{\max} \text{ が吸収速度定数と消失}$$

速度定数に依存し、 F や投与量 (D_0) とは独立であることが分る。

以上のように、 $t_{\max}$ は全身循環へ到達する速さの指標となり得る。しかしながら、血中濃度を連続的にモニターする方法がない限り、測定は離散的になり、 $t_{\max}$ は試験デザインに依存することになる。このように実際的な問題として、 $t_{\max}$ をどう測定するかという問題がある。

b) $C_{\max}$: 最高血中濃度/maximum concentration あるいは peak concentration

$C_{\max}$ は速度の指標としても用いられた。例えば、Sanchez ら ([Sanchez, Sheiner, Halkin, Melmon, 1973]) は、digoxin の薬物動態に及ぼす食事の影響を検討した論文の考察の中で、「ピーク濃度に反映されるバイオアベイラビリティ、すなわち吸収速度、・・・」と記述し、 $C_{\max}$ を BA の速度の指標とする考え方を示している。しかしながら、式 24 から明らかのように、血中薬物度は F や投与量に比例しているので、 BA の量的側面 (F) が同じという条件下で速度の指標になる。生物学的同等性(BE)試験の国際的な調和を議論した際に、

$C_{\max}/AUC$ とすれば、 AUC や投与量との相関がなくなるので、 $T_{\max}$ より優れた速度の指標になる、ということも検討された([Endrenyi, Fritsch, Yan, 1991])が、 $C_{\max}/AUC$ の薬物動態学的意義が見出せず、現在でも BE 試験では $C_{\max}$ のまま評価している。

以上のように、吸収速度、 $t_{\max}$ 、 $C_{\max}$ などを説明する際に、コンパートメントモデルを用いると、数理的に明確な議論ができるため、薬物動態研究にコンパートメントモデルは欠かせない貢献をした(コンパートメント解析については別の項で述べる予定)。その一方で、実際のデータからモデルパラメータを求めるには、非線形回帰計算プログラムを使い、相当な計算量を必要とし、しかも、データの持つ変動が大きい場合には、解が求められない場合もあった。薬物の BA がメーカー毎(表 6-1)、あるいは同じブランドでも製造バッチ間([Johnson, Fowle, Lader, Fox, Munro-Faure, 1973])で異なっていたりすることが、明らかになってきた 1960 年代後半から 70 年代前半では、いわゆる大型コンピュータを用いる解析が必須であった([Metzler, 1969])。

その後、コンパートメントモデルに依らない解析法として、定常状態の項で触れたモーメント解析法([Yamaoka, Nakagawa, Uno, 1978][Benet Galeazzi, 1979])が登場して、新規薬剤の薬物動態学的性状を記述する現実的な解析手法として広く用いられるようになった。解析法の詳細はここでは記述しないが、以下に取り上げる平均吸収時間/ MAT との関係について触れる。

血中濃度は吸収(入力関数)と消失(出力関数)の合成(畳み込み/convolution)関数であるため、以下のように経口投与時の MRT_{po} を iv bolus 投与時の MRT_{iv} の和として表せる(デコンボリューション/deconvolution)。(コンボリューションとデコンボリューションは別の項を作成予定)

c) 平均吸収時間/mean absorption time (MAT)

急速 iv 投与時の平均滞留時間を MRT_{iv} 、点滴(定速)静注や経口投与時の MRT をそれぞれ MRT_{inf} 、 MRT_{po} とし、平均吸収時間をそれぞれ MAT_{inf} 、 MAT_{po} とすると：

$$MRT_{inf} = MRT_{iv} + MAT_{inf} \quad [\text{式 } 26]$$

$$MRT_{po} = MRT_{iv} + MAT_{po} \quad [\text{式 } 27]$$

MAT は半分が未吸収である時間なので、定速静注では、注入時間を T とすると、 $MAT_{inf} = \frac{T}{2}$ である。これを式 26 に代入して MRT_{iv} について解くと、 $MRT_{iv} = MRT_{inf} - \frac{T}{2}$ [式 28] が得られる。この式は静脈内注入投与時の血中濃度データから bolus 投与時の MRT を求めるために用いられる。

一方、式 27 を MAT_{po} について解くと、

$$MAT_{po} = MRT_{po} - MRT_{iv} \quad [\text{式 } 29] \text{ となり、} iv \text{ と } po \text{ の両投与経路の血中濃度データから、} po \text{ 投与時の } MAT \text{ を求めるができる。}$$

このように、定常状態の項で前述した MRT を異なる投与法について求めることで、平均吸収時間/MAT を算出できる。しかし、MAT を BA の速度の指標に使うことは広がらなかった。

薬物動態学、生物薬剤学の用語としての”bioavailability(BA)”は、physiological/physiologic、biological availability を一語とした用語であり、前述のジゴキシン製剤の比較試験に見られるように、血中濃度・時間曲線下面積 (AUC) やピーク濃度 (C_{max}) を指標にすることは BA が用いられる前から行われていた ([Lindenbaum, Mellow, Blackstone, Butler, 1971])。おそらく、前述の会議 Conference on Bioavailability of Drugs のタイトルとして用いられたことから、広く認知されるようになったと考えられるが、1972～1974 年頃の論文では、タイトルに bioavailability を用いていても、本文中ではまだ”biological availability”や”physiological availability”を用いているものも多い。

国内では、当初”bioavailability”とアルファベット表記のまま用いられ ([花野, 1974], [松丸 他, 1974])、次いで、「バイオアベイラビリティ (一)」([渡辺, 1974], [木村, 1977])、生物学的利用率 ([山下, 西山, 螺良, 1976], [赤田, 下田, 高橋, 斎藤, 1976])、さらに、生物学的利用性 ([鈴木, 1984])、生物学的利用能 ([永井, 1986]) と続く。

渡辺 ([渡辺, 1974]) が解説しているように、1970 年代前半に普及し始めたこの用語は、前述のような「含量/content」で制御されない製剤間の違いが認識されるようになったことから必要となった概念であるため、「量」と「速度」を包含しなければならず、複雑な用語となってしまった。主に、量としての表現として、bioavailability が用いられるとき、日本語では「生物学的利用率」が対応し、「F」の記号で表すことが多い。松丸ら [松丸 他, 1974]は、エリスロマイシン腸溶錠について、16 社の製品の崩壊試験、溶出試験と血清中濃度を比較検討しているが、血清中濃度推移とともに AUC も比較検討した。