

錠剤の崩壊が薬物の吸収に及ぼす影響

近藤 一直*¹ 梅村 和夫*¹ 池田 康彦*¹
鈴木 康裕*¹ 水野 淳宏*¹ 嶋津 良比呂*¹
中島 光好*¹ 長沼 英夫*²

目的：

新規エステル型経口カルバペネム剤である CS-834 の薬物動態をヒトにおいて追跡した際、メランダ食摂取後の吸収性が低い例を認めた。今回我々はこのメカニズムを解明するべく検討を行った。

方法：

(1) 健常成人男子 6 名に CS-834 の 100mg 力価フィルムコート錠を空腹時単回経口投与し、その活性代謝物である R-95867 の血漿中濃度を経時的に測定した。また、同一の被験者で [1] メランダ食あるいは [2] 高脂肪食を摂取し、同様に R-95867 の血中動態を検討した。(2) メランダ食摂取による吸収の低下と遅れのメカニズムを考える目的で、上記と同様空腹時に CS-834 を単独投与した時の R-95867 の体内動態に対する [3] 臭化メチルオクタトロピン (=アニソトロピン) 10mg 併用、あるいは [4] ラニチジン 150mg 併用の影響を検討した。(3) CS-834 フィilmコート錠および、その崩壊剤の組成を変えた改良製剤 (何れも 100mg 力価) について [5] 温水中・ミルク中での *in vitro* 製剤の崩壊時間および [6] 食後ビーグル犬での吸収性を比較した。また、この改良製剤について

[7] ヒトの薬物動態を健常成人男子 8 名において空腹時とメランダ食摂取後とで比較した。

結果：

(1) CS-834 の空腹時投与では、6 名の体内動態パラメータの平均値は $C_{max}=0.97$ ($\mu\text{g/ml}$), $T_{max}=1.25$ (hr), $AUC=1.91$ ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$) であったのに対し、[1] メランダ食摂取後は $C_{max}=0.66$, $T_{max}=1.83$, $AUC=1.40$ となり [Fig. 1 (A)]、個別のデータでも 6 名中 3 名において明らかな吸収の低下と遅れを示した。この時 [2] 高脂肪食の摂取は空腹時投与に比べ明らかな影響を及ぼさなかった。

(2) [3] オクタトロピン併用によって消化管運動を抑制した場合、また [4] ラニチジン併用によって胃酸分泌を抑制した場合は何れも血漿中 R-95867 濃度には明らかな変化は無かった。即ち、メランダ食の摂取による吸収性低下は胃内排出の遅延や胃内 pH 変化に起因するものではないと考えられた。

(3) [5] 温水中での製剤崩壊時間は通常のフィルムコート錠が 10 分であったのに対し崩壊性の改良製剤では 3 分であり、牛乳中でも同様に 18→4 分と明らかに短縮していた。[6] 食後ビーグル犬の CS-834 利用率 (製剤投与時 $AUC \div$ 溶液投与時 AUC) は通常のフィルムコート錠 86% に対し改良製剤 100% であり、吸収の遅れも前者 6 例中 1 例に見られたのに対し後者では全例でみられず、

*¹ 浜松医科大学薬理学
〒431-31 浜松市半田町 3600

*² 三共㈱

吸収の改善が認められた。[7] 改良製剤投与時のヒト血中 R-95867 濃度は、空腹時で $C_{max}=0.82$, $T_{max}=1.56$, $AUC=1.65$ であったのに対しメランダ食摂取後では $C_{max}=0.95$, $T_{max}=1.50$, $AUC=2.00$ であり、摂食による吸収性の低下はみられなかった [Fig. 1 (B)]。

結 論：

CS-834 の吸収がメランダ食摂取によって低下するのは脂肪分や胃内排出時間・胃内pHの変化によるものではなく、考えられる因子として製剤の崩壊時間が遅延することが挙げられる。ある種の薬剤では製剤の崩壊時間が薬物の吸収に大きく関与するものと考えられた。

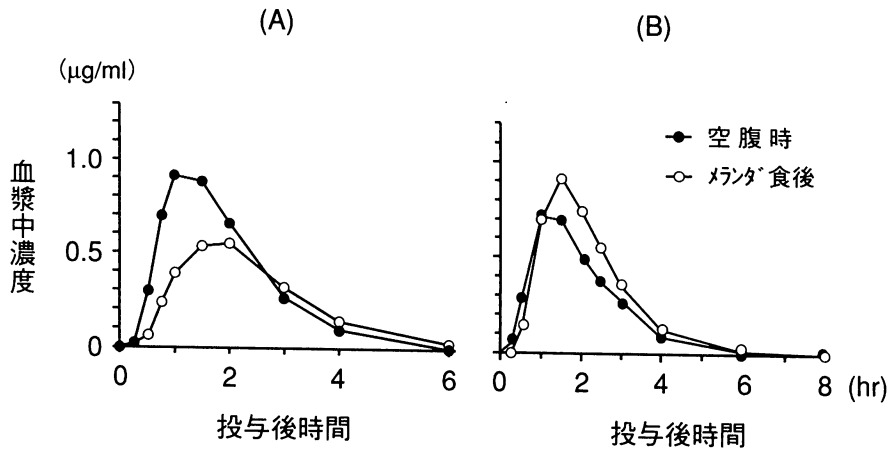


Fig. 1 CS-834 ヒト体内動態における食事の影響

(A) フィルムコート錠、(B) 改良型製剤 投与時の経時的変化。何れも空腹時またはメランダ食摂取後30分に100mg 錠を経口単回投与。縦軸：R-95867 (CS-834 活性代謝物) 血漿中濃度。(A) n=6, (B) n=8.