

エステル型セフェム剤の薬物動態に及ぼす食事の影響

近 藤 一 直*¹ 梅 村 和 夫*¹ 水 野 淳 宏*¹
池 田 康 彦*¹ 嶋 津 良比呂*¹ 小 菅 和 仁*²
木 村 雅 彦*² 西 本 雅 彦*² 大 橋 京 一*²
中 島 光 好*¹

【目的】薬物の食後投与は空腹時に比べ経口吸収が低下するのが一般的だが、セフェム系抗菌剤のうち構造上エステル結合を含むものは摂食によって逆に吸収が増大することが知られている。当教室で行われた臨床第 I 相試験の結果などからその薬物動態・吸収のメカニズムについて考察した。

【方法】(1) 健康成人男子 6 名にエステル型セフェム剤 E1101 を単回経口投与した。投与は同一被験者に対して同一用量 (100 mg/kg) で空腹時及び摂食後の 2 回行い、時間間隔を十分に開けた。活性代謝体 E1100 の血漿中濃度・尿中濃度を経時的に測定し、空腹時投与と食後投与との間で比較した。(2) 同様に、動物 (マウス・ラット・ビーグル犬) に E1101 を空腹時・食後の 2 回経口投与

(各々順に 0.4 mg/body、20 mg/kg、20 mg/body) して、E1100 の血漿中濃度曲線を得た。各動物の曲線パターンをヒトのものと比較した。(3) 他のエステル型セフェム剤の 8 種類をヒトに経口投与した際のデータから C_{max} 、 t_{max} 、AUC、 $t_{1/2}$ 、尿中回収率をやはり空腹時・食後で比較検討した。

【結果】(1) 食後投与によって E1101 の吸収は増大し、血漿中 E1100 濃度は

C_{max} 、AUC が空腹時の約 1.7 倍となり t_{max} 、 $t_{1/2}$ は軽度延長した。また、尿中排泄も同様に増加し、24 時間後までの累積尿中回収率は同じく空腹時の約 1.7 倍となった。尿中排泄率には 4 時間後の第 1 回採尿から食後投与による増大が現れていた。(2) マウス・ラット・ビーグル犬においてはヒトの時とは逆に空腹時投与の方が吸収は良く、食後投与時の C_{max} はいづれの動物とも空腹時の約 1/3 に低下した。(3) 8 剤のうち CTM-HE のみは食後投与により吸収が低下したが、それ以外の 7 剤については C_{max} 、AUC、尿中回収率の総てにおいて食後投与の方が吸収は良く、エステル型セフェムは食後投与により吸収が増大するという説を裏付けた (Tab. 1)。AUC の増大は薬物によってまちまちであり、1.2 倍から 1.8 倍までの幅であった。尿中回収率も 1.2 倍から 2.1 倍の範囲であった。 t_{max} は総ての薬剤について延長したが、 $t_{1/2}$ は一定の傾向を示さず変動の幅も小さかった。

【結論】エステル型セフェムの経口投与は、摂食後投与により吸収が増大することが確認された。この原因について Lode ら¹⁾ は摂食により胃内排出が遅延する為であるとしている。排出が遅れた結果、薬物が腸管上皮上で輸送担体と接触する時間が長くなって吸収が増大するのであり、胃酸による pH は関与していないとする意見である。但しこの考え方だけでは動物の投与でみられた吸収の低下が説明

*¹ 浜松医科大学薬理学

〒 431-31 浜松市半田町 3600

*² 浜松医科大学臨床薬理学

Tab.1 エステル型セフェム剤の経口吸収に及ぼす 食事の効果 (ヒト)

薬剤名 (投与量 mg)	空腹時				食後				食後/ 空腹時 AUC (%)	食後/ 空腹時 尿中回収率 (%)
	C _{max} ($\mu\text{g/ml}$)	t _{max} (hr)	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$)	t 1/2 (hr)	C _{max} ($\mu\text{g/ml}$)	t _{max} (hr)	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$)	t 1/2 (hr)		
E-1101 (100)	1.27	2.0	6.23	2.53	2.03	2.3	11.13	2.73	179	25 / 12
S-1108 (100)	0.79	1.4	2.72	1.03	1.08	2.5	3.32	1.10	146	35 / 23
ME1207 (200)	2.30	1.4	6.24	1.14	3.44	2.0	10.02	1.06	161	20 / 13
CXM-AX (250)	2.98	1.50	9.68	0.91	3.77	1.71	11.85	0.90	122	45 / 37
CEMT-PI (500)	4.99	2.12	26.2	1.79	6.06	2.47	33.1	1.56	126	57 / 39
CPDX-PR (100)	1.3	2.3	7.2	2.5	1.7	2.7	8.7	1.8	121	51 / 34
CTM-HE (200)	2.94	1.10	6.11	0.63	2.40	1.75	5.71	0.60	93	30 / 30
CFTM-PI (100)	0.86	-	3.50	1.24	1.19	-	4.81	1.03	137	28 / 19

できない。他に理由として考えられるのは、胃酸分泌の経時的変化パターンがヒトと動物とで異なり pHの違いが吸収に影響を与えるというものである。即ち、ヒトの胃内容は空腹時に酸性に保たれていたものが摂食によって中和されるのに対し、動物では摂食によって胃酸分泌が始まりそこから酸性へ向かって傾いてゆくという違いがある。胃酸分泌と吸収との

関連については諸説があり、上記の2者が最も有力であると思われるが何れも決定的なものではなく、更なる検討が必要と思われる。

文献

- 1) Lode H, Fassbender M, et al.
Comparative pharmacokinetics of the new oral cephalosporins.
Drugs 47(Suppl.3): 10-20, 1994.