Cefteram pivoxil の bioavailability に及ぼす併用薬物の影響

中 村 千鶴子* 河 野 ひとみ*

猪 爪 信 夫* 中 野 眞 汎*

(受付: 1989年7月7日)

Effect of Coadministered Drugs on the Bioavailability of Cefteram Pivoxil

Chizuko NAKAMURA* Hitomi KAWANO*
Nobuo INOTSUME* and Masahiro NAKANO*

* Department of Pharmaceutical Services, Kumamoto University Hospital, 1-1-1 Honjo, Kumamoto 860, Japan

Cefteram has a broad antibacterial spectrum against gram-positive and gram-negative bacteria, and its antibacterial activity has been reported to be superior to other oral cephalosporins. Cefteram pivoxil, a new prodrug of cefteram for oral administration, is expected to be hydrolyzed to cefteram by esterase in the gastrointestinal tract. It has been reported that the bioavailability of cefteram pivoxil was influenced by food intake, and amounts of the drug excreted in urine within 8 hr after dosing were 33% in a non-fasted group and 18% in a fasted group. The gastrointestinal absorption of many drugs has been shown to be altered by concomitantly administered antacids. In the present study, the bioavailability of cefteram pivoxil was examined by regimens allowing post-prandial administration of the drug with and without the concomitant administration of dried aluminum hydroxide gel, an antacid, or aclatonium napadisilate, a stimulant of gastrointestinal smooth muscle activity and an accelerator of gastric emptying, in 5 healthy subjects. In this study, the mean cefteram serum concentrations after single oral administration of 200 mg of cefteram pivoxil were shown to be the same among the three examined groups. We found that t_{max} was 2.9 ± 0.4 hr (mean $\pm$ SEM) without any coadministered drug, 2.7 ± 0.3 hr with coadministration of dried aluminum hydroxide gel, and 2.7 ± 0.4 hr with coadministration of aclatonium napadisilate. C_{max} was 2.8 ± 0.1 , 2.9 ± 0.2 , and 2.8 ± 0.3 $\mu\text{g/ml}$, and $\text{AUC}_{0-\infty}$ was 10.1 ± 0.8 , 9.8 ± 0.7 , and 9.6 ± 1.0 ($\mu\text{g/ml}$) $\cdot$ hr, for control, with the antacid, and with aclatonium napadisilate, respectively. These values were not significantly different. Thus bioavailability of cefteram pivoxil was not altered by concomitantly administered dried aluminum hydroxide gel or aclatonium napadisilate after a meal. The

* 熊本大学医学部附属病院薬剤部 〒860 熊本市本荘 1-1-1

bioavailability of cefteram pivoxil was not influenced by coadministered drugs, probably because this study was performed after a meal.

Key words: cefteram pivoxil, bioavailability, coadministration, dried aluminum hydroxide gel, aclatonium napadisilate, pharmacokinetics

緒 言

Cefteram pivoxil は cefteram を pivaloyloxy-methyl エステル体とした経口用セフェム系抗生物質で、内服後腸管壁のエステラーゼによって加水分解をうけ抗菌活性を示す cefteram となるプロドラッグである。従来の経口用セフェム系抗生物質に比べてグラム陰性菌に対する抗菌力に優れ、臨床での有用性が報告¹⁾されている。

経口投与後の尿中回収率は食後投与時 33%、空腹時投与時 18%、また血中濃度の C_{max} も食後投与時が空腹時の約 2 倍の値を示し、食後投与のほうが有意に bioavailability が上昇することが報告されている²⁾。

経口投与時は種々の薬物と併用されることが予想されるが、ニューキノロン系合成抗菌薬 ofloxacin³⁾において制酸薬 dried aluminum hydroxide gel との併用により、また β -ラクタマーゼ阻害薬 sulbactam をエステル結合させた ampicillin のプロドラッグ sultamicillin⁴⁾において、制酸薬 sodium bicarbonate との併用により有意に bioavailability が低下することが報告されている。また H_2 受容体拮抗薬のシメチジンにおいて消化機能賦活薬 metoclopramide との併用で t_{max} が小さくなる傾向にあり、AUC が低下することが報告⁵⁾されている。

Cefteram pivoxil においても制酸薬あるいは消化管運動機能賦活薬と併用される可能性があるため、今回 cefteram pivoxil の消化管吸収に及ぼす併用薬物の影響を制酸薬 dried aluminum hydroxide gel ならびに metoclopramide と同様の消化管運動機能賦活薬である aclatonium napadisilate について検討した。

対象と方法

1. 被験者と試験製剤ならびに試験方法

事前に生化学検査ならびに健康診断を行い異常

を認められなかった健康成人男子 5 名を対象とし (Tab. 1), cross over 法にて朝食後 30 分に水 100 ml とともに cefteram pivoxil 100 mg 錠 2 錠を単独投与するか、dried aluminum hydroxide gel 1 g を併用、あるいは aclatonium napadisilate 50 mg 含有カプセルを併用した。試験前日より過激な運動、飲酒は禁止し、投与前日の午後 9 時以降、試験開始までの食物の摂取は禁止した。試験時の食事時間ならびに内容は一律とし、採血は投与前、投与後 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 5, 6, 8 時間に、採尿は投与前、投与後 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 時間に行った。

血清ならびに尿は濃度測定まで -20°C で凍結保存した。

2. Cefteram ならびに T-2525 A の定量

血清中の cefteram ならびにセフェム骨格の 3 位にある二重結合が 2 位に移動した異性体 T-2525 A の定量は HPLC 法にて才川ら⁶⁾の方法に準じ Fig. 1 に示す条件でカラムスイッチング法により絶対検量線法で行った。すなわち前処理系流路で、1 M AcOH-AcONa buffer: $H_2O=5:995$ の移動相を流速 3 ml/min で流し、血清 100 μl 注入して除タンパクを行い、注入 3 分後分析系流路にスイッチングし、 $CH_3CN:1\text{ M AcOH-AcONa buffer}:H_2O=95:5:900$ の移動相を流速 1 ml/min で流して分析を行った。尿中の cefteram ならびに T-2525 A の定量は分析系流路のみで行った。

Tab. 1 Characteristics of the Male Volunteers

Volunteer number	Age (yr)	Weight (kg)
1	21	64
2	23	77
3	22	56
4	23	55
5	26	64
Mean $\pm$ SE	23.0 $\pm$ 0.8	63.2 $\pm$ 3.9

Fig. 1 HPLC condition and schematic configuration of the chromatographic system.

Instrument: Shimadzu LC-6 A

Column: A; BSA-adsorbed Develosil ODS-10, 4 mm ϕ $\times$ 5 cm, B; Nucleosil $_{10}$ C $_{18}$, 4 mm ϕ $\times$ 25 cm

Mobile phase: A; 1 M AcOH-AcONa buffer: H $_2$ O=5:955, 3 ml/min, B; CH $_3$ CN: 1 M AcOH-AcONa buffer: H $_2$ O=95:5:900, 1 ml/min

Detector: UV 254 nm

3. 結果の解析

Pharmacokinetics のコンパートメントモデルに依存しないモーメント解析法により最高血中濃度 C_{max} , 最高血中濃度に到達するのに要する時間 t_{max} , 血清中濃度曲線下面積 $AUC_{0-\infty}$, および平均体内滞留時間 $MRT_{0-\infty}$ を計算した。

また、モデルに依存した解析方法として山岡ら⁷⁾の非線形最小自乗法プログラム MULTI を用い lag time のある 1-compartment model を適用し, pharmacokinetic parameter を算出した。

有意差検定は Turkey's Q テストを用いて有意水準 5% で判定し, 生物学的同等性の試験基準⁸⁻¹⁰⁾に基づいて, t_{max} , C_{max} , $AUC_{0-\infty}$, $MRT_{0-\infty}$, 累積尿中排泄率, 尿中排泄より算出した $MRT_{0-\infty}$ に関して同等性試験に必要な例数 n , 最小検出差 Δ , 検出力 $1-\beta$ を算出した。

また, 1-compartment model を適用して得られたパラメータと各血清中 cefteram 濃度値, ならびに尿中 cefteram 濃度値は, 有意水準を 5% とし t 検定により比較した。

結 果

1. 血清中濃度

Cefteram pivoxil 経口投与後の平均血清中 cefteram 濃度推移を Fig. 2 に示す。

Cefteram 単独投与, dried aluminum hydroxide gel 併用時, aclatonium napadisilate 併用時ともに同様の血中濃度推移を示し, 各採血ポイントにおける血清中濃度は危険率 5% において有意な差は認められなかった。最高血中濃度はいずれも投与後 3 時間目でその値はそれぞれ $2.33 \pm 0.36 \mu\text{g/ml}$, $2.66 \pm 0.26 \mu\text{g/ml}$, $2.42 \pm 0.29 \mu\text{g/ml}$ であった。各個人間における t_{max} は 1.5~4.0 時間の範囲で, C_{max} は 1.8~3.5 $\mu\text{g/ml}$ の範囲でばらつきが認められた。

Fig. 2 Concentration of cefteram in serum following oral administration of cefteram pivoxil with dried aluminum hydroxide gel (Δ), or aclatonium napadisilate ($\square$), or without any coadministered drug ($\circ$).

Tab. 2 Moment Analysis after Oral Administration of Cefteram Pivoxil in 5 Healthy Volunteers, Mean $\pm$ SE

Treatment	A	B	C
$t_{\max}$, hr	2.90 $\pm$ 0.40	2.70 $\pm$ 0.30	2.70 $\pm$ 0.44
$C_{\max}$, $\mu\text{g/ml}$	2.83 $\pm$ 0.10	2.89 $\pm$ 0.16	2.75 $\pm$ 0.30
AUC $_{0-\infty}$, ($\mu\text{g/ml}$) $\cdot$ hr	10.11 $\pm$ 0.83	9.79 $\pm$ 0.65	9.60 $\pm$ 1.03
MRT $_{0-\infty}$, hr	3.88 $\pm$ 0.29	3.58 $\pm$ 0.25	3.79 $\pm$ 0.30

A: Cefteram pivoxil alone, B: With aluminum hydroxide gel, C: With aclatonium napadisilate.

2. Pharmacokinetic analysis

1) モーメント解析

血清中 cefteram 濃度から算出した $t_{\max}$, $C_{\max}$, AUC $_{0-\infty}$, MRT $_{0-\infty}$ を Tab. 2 に示す. $C_{\max}$ は cefteram pivoxil 単独投与時 2.83 $\pm$ 0.10 $\mu\text{g/ml}$ dried aluminum hydroxide gel 併用時 2.89 $\pm$ 0.16 $\mu\text{g/ml}$, aclatonium napadisilate 併用時 2.75 $\pm$ 0.30 $\mu\text{g/ml}$ であり, $t_{\max}$ はそれぞれ 2.9 $\pm$ 0.40, 2.7 $\pm$ 0.30, 2.7 $\pm$ 0.44 hr であった. 報告されている食後投与後の $t_{\max}$ 値 2.3 $\sim$ 3.3 hr²⁾ と同様の値を示した. また, AUC $_{0-\infty}$ もそれぞれ 10.1 $\pm$ 0.83, 9.8 $\pm$ 0.65, 9.6 $\pm$ 1.03 ($\mu\text{g/ml}$) $\cdot$ hr でありいずれのパラメータにおいても単独投与時と併用時で有意な差は認められなかった. 単独投与時と併用時の生物学的同等性試験法に基づいた解析結果を Tab. 3 に示す. MRT $_{0-\infty}$ は検出力 0.80 以上, 最小検出差 20% 未満と同等性試験の基準値を満たしていたが, その他のパラメータでは同等性試験の基準を満たすために必要な例数は 1 群 7 $\sim$ 11 名以上であった. また検出力が MRT $_{0-\infty}$ に関して 0.8 以上となったが Turkey's Q テストで有意な差 ($P>0.05$) は認められなかった.

2) 1-compartment model による解析

Cefteram の体内動態の解析を lag time のある 1-compartment model を用いて行い, 各パラメータを算出した結果を Tab. 4 に示す. 吸収の lag time は単独投与時 1.3 $\pm$ 0.41 hr, dried aluminum hydroxide gel 併用時 1.1 $\pm$ 0.25 hr, aclatonium napadisilate 併用時 1.2 $\pm$ 0.30 hr, k_a はそれぞれ 0.97 $\pm$ 0.19 hr $^{-1}$, 0.84 $\pm$ 0.08 hr $^{-1}$, 0.82 $\pm$ 0.06 hr $^{-1}$ で有意な差はなかった. また k_{el} はそれぞれ 0.70 $\pm$ 0.02 hr $^{-1}$, 0.75 $\pm$ 0.05 hr $^{-1}$, 0.73 $\pm$ 0.02 hr $^{-1}$ で

Tab. 3 Results of Bioequivalence Test of Parameters by Moment Analysis

Parameters	Δ^a , %	n ^b	1- β^c
Standard: Cefteram pivoxil alone			
$t_{\max}$	32.0	10	0.41
$C_{\max}$	34.3	11	0.33
AUC $_{0-\infty}$	27.2	8	0.52
MRT $_{0-\infty}$ (Serum)	17.6	5	0.90
MRT $_{0-\infty}$ (Urine)	18.3	5	0.84
Cumulative urinary excretion	24.6	7	0.60

^a at n=5 and 1- β =0.8

^b at Δ =0.2 and 1- β $\geq$ 0.8

^c at n=5 and Δ =0.2

Tab. 4 Pharmacokinetic Parameters Fitted to a One-compartment Model after Oral Administration of Cefteram Pivoxil in 5 Healthy Volunteers, Mean $\pm$ SE

Treatment	A	B	C
k_a , hr $^{-1}$	0.97 $\pm$ 0.19	0.84 $\pm$ 0.08	0.82 $\pm$ 0.06
k_{el} , hr $^{-1}$	0.70 $\pm$ 0.02	0.75 $\pm$ 0.05	0.73 $\pm$ 0.02
lag time, hr	1.34 $\pm$ 0.41	1.11 $\pm$ 0.25	1.24 $\pm$ 0.30
$t_{1/2}$, hr	1.00 $\pm$ 0.03	0.94 $\pm$ 0.06	0.95 $\pm$ 0.02
V_d/F , l	65.5 $\pm$ 5.9	76.8 $\pm$ 4.3	84.3 $\pm$ 9.6

A: Cefteram pivoxil alone, B: With aluminum hydroxide gel, C: With aclatonium napadisilate

あり, k_a と k_{el} の値が比較的近く, flip-flop の可能性はあるが静注時の k_{el} 値の報告がないため検討することができなかった. また吸収率を 30% としたときの V_d/F においても単独投与時と併用時で有意な差は認められなかった.

3. Cefteram ならびに T-2525 A の尿中排泄

Cefteram ならびに異性体 T-2525 A の投与後 8 時間までの累積尿中排泄率を Fig. 3 に示す. Cefteram ならびに T-2525 A とともに 3 群で同様の推移を示し, cefteram の投与後 8 時間までの累積尿中排泄率は単独投与時 $35.6 \pm 1.65\%$, dried aluminum hydroxide gel 併用時 $33.7 \pm 1.95\%$, aclatonium napadisilate 併用時 $33.7 \pm 3.35\%$, T-2525 A の累積尿中排泄率はそれぞれ $1.2 \pm 0.11\%$, $1.3 \pm 0.15\%$, $1.1 \pm 0.16\%$ でいずれも有意な差は認められなかった. Cefteram 尿中排泄速度は 3 群とも投与後 3~4 時間目に最も大きい値を示した.

また尿中排泄速度から算出した $MRT_{0-\infty}$ はそれぞれ 3.9 ± 0.3 hr, 3.7 ± 0.3 hr, 3.8 ± 0.3 hr であり, 血中濃度より算出した $MRT_{0-\infty}$ 3.9 hr, 3.6 hr, 3.8 hr とよく一致した.

考 察

セフェム系抗生物質の開発はめざましく, 抗菌

Fig. 3 Cumulative urinary excretion of cefteram and T-2525 A following oral administration of cefteram pivoxil with dried aluminum hydroxide gel (Δ) or aclatonium napadisilate ($\square$), or without any coadministered drug ($\circ$).

力, 抗菌スペクトルにおいてすぐれた第三世代と呼ばれる抗生物質が次々に市販されてきた. しかし, これらのほとんどは注射剤であり, 経口投与剤の開発は遅れていた. これは, これらの薬物の経口投与後の吸収率がきわめて小さかったためであるが最近, 経口投与後の吸収が比較的良好で抗菌力においても第三世代注射用セフェム系抗生物質に匹敵する内服剤がいくつか市販されるに至った. 経口投与後の吸収の改善としてエステル化は一つの有用な方法であり, Yoshimuraら¹¹⁾は 10 種のセフェム系抗生物質を pivaloyloxymethyl エステル体としてマウスで検討し, ほとんどの化合物で bioavailability が上昇することを報告している.

Cefteram pivoxil は cefteram の 4 位を pivaloyloxymethyl エステル化して bioavailability を向上させているが, 空腹時投与の bioavailability 18% に比し, 食後投与時は 31% と上昇し, 食事の影響を受けることが報告²⁾されている. 経口投与時食事の影響を受ける薬物は多く, erythromycin stearate^{12,13)}のように空腹時投与の AUC_{0-8} [$\mu\text{g}/\text{ml} \cdot \text{hr}$] 5.0 が食後投与時 1.0 まで減少する例, 逆に ampicillin のプロドラッグである sultamicillin⁴⁾のように空腹時投与の ampicillin の $C_{\max}$ ($\mu\text{g}/\text{ml}$) 2.5 が食後投与時 5.4 に上昇する例とさまざまであり, その要因も複雑である.

経口投与時はまた種々の薬物と併用されることが予想されるが, 制酸薬との併用で bioavailability が減少する例が H_2 受容体拮抗薬 cimetidine^{5,14)}, famotidine¹⁵⁾, ニューキノロン系抗菌薬の ofloxacin³⁾, ペニシリン系抗菌薬の sultamicillin⁴⁾などで報告されている. また cimetidine では胃内容排出速度を早める metoclopramide 併用時, $t_{\max}$ が小さくなり bioavailability が低下する傾向が認められたことを報告⁵⁾している. また, Sommersら¹⁶⁾は ampicillin のエステル体 bacampicillin, cefuroxime のエステル体 cefuroxime axetil において経口投与時の食事の影響, ならびに H_2 受容体拮抗薬の ranitidine, 制酸薬の sodium bicarbonate 併用について検討した結果, bacampicillin では AUC_{0-10h} [$\mu\text{g}/\text{ml} \cdot \text{hr}$] が bacampicillin 単独で 29.9 と最も高く次いで食事 + bacampicillin

22.0, ranitidine+sodium bicarbonate+bacampicillin 13.6, ranitidine+食事+sodium bicarbonate+bacampicillin 4.9 の順であり, 逆に cefuroxime axetil では食事+cefuroxime axetil 39.8 が最も高く, 次いで ranitidine+食事+sodium bicarbonate+cefuroxime axetil 35.7, cefuroxime axetil 単独 23.4, ranitidine+sodium bicarbonate+cefuroxime axetil 13.4 の順であったと報告している。

今回は食後投与時の ceferam pivoxil の消化管吸収に及ぼす併用薬物の検討を行ったが単独投与時, 制酸薬 dried aluminum hydroxide gel 併用時, 消化管運動機能賦活薬 aclatonium napadisilate 併用時いずれにおいても bioavailability に有意な差は認められなかった。また pH が中性あるいはアルカリ性になるとセフェム骨格の3位にある二重結合が2位に移動し抗菌活性のない T-2525 A を生成することが報告¹⁷⁾ されているが, T-2525 A の尿中回収率においても単独投与時, 併用時で差は認められなかった。

食後投与時における検討であったため制酸薬, 消化管運動機能賦活薬の影響を受けにくかったものと推定されるが, ceferam pivoxil は臨床上市後投与が推奨されているため臨床上市は, 制酸薬, 消化管運動機能賦活薬の併用に問題はないと思われる。

結 論

Ceferam pivoxil の経口投与時における併用薬物の影響を制酸薬の dried aluminum hydroxide gel ならびに消化管運動機能賦活薬 aclatonium napadisilate について食後投与条件検下で討した結果, 単独投与時, 併用時の ceferam pivoxil の bioavailability に有意な差は認められなかった。

文 献

- 1) Rikitomi, N., Uzuka, Y., Nagatake, T. et al.: Laboratory and clinical studies on a new oral cephem, T-2588. *Chemotherapy*, **34** (s-2): 535-545 (1986).
- 2) Hasegawa, M., Saikawa, I., Yasuda, T. et al.: Influence of food on the absorption of T-2588. *Chemotherapy*, **34** (s-2): 144-149 (1986).
- 3) Matsumoto, K., Shishido, H., Takahashi, A. et

- al.: In vitro, pharmacokinetic and clinical studies of DL-8280, a new oxazine derivative. *Chemotherapy*, **32** (s-1): 509-525 (1984).
- 4) Okamoto, Y., Maehara, K., Iida, Y. et al.: Basic and clinical studies on sultamicillin. *Chemotherapy*, **33** (s-2): 304-323 (1985).
- 5) Gugler, R., Brand, M. and Somogyi, A.: Impaired cimetidine absorption due to antacids and metoclopramide. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **20**: 225-228 (1981).
- 6) 才川 勇, 田井 賢, 杉本由美子ほか: β -ラクタム系抗生物質の薬学研究 (第 21 報) Pivaloyloxymethyl (6R, 7R)-7 [(Z)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-[(5-methyl-2 H-tetrazol-2-yl)methyl]-3-cephem-4-carboxylate (T-2588) の代謝について その 1. 薬学雑誌, **106**: 466-477 (1986).
- 7) 山岡 清, 谷川原祐介: マイコンによる薬物速度論入門, 南江堂, 東京, pp. 40-54 (1984).
- 8) 江島 昭, 緒方宏泰, 鹿庭なほ子ほか: 生物学的同等性の試験方法についての解説. 医薬品研究, **13**: 1106-1119 (1982).
- 9) 江島 昭, 緒方宏泰, 鹿庭なほ子ほか: 生物学的同等性の試験方法についての解説. 一統計解析 その 2. 医薬品研究, **13**: 1267-1271 (1982).
- 10) 江島 昭, 緒方宏泰, 鹿庭なほ子ほか: 生物学的同等性の試験方法についての解説. 一統計解析 その 3. 医薬品研究, **15**: 123-133 (1984).
- 11) Yoshimura, Y., Hamaguchi, N. and Yashiki, T.: Synthesis and relationship between physicochemical properties of parenteral cephalosporins. *Int. J. Pharmaceut.*, **23**: 117-129 (1985).
- 12) Welling, P. G., Huang, H., Hewitt, P. F. et al.: Bioavailability of erythromycin stearate: Influence of food and fluid volume. *J. Pharm. Sci.*, **67**: 764-766 (1978).
- 13) Rutland, J., Berend, N. and Marlin G. E.: The influence of food on the bioavailability of new formulations of erythromycin stearate and base. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **8**: 343-347 (1979).
- 14) Steinberg, W. M., Lewis, J. H. and Katz, D. M.: Antacids inhibit absorption of cimetidine. *N. Engl. J. Med.*, **307**: 400-404 (1982).
- 15) Ohashi, K., Aso, R. and Suzuki, K.: Is the bioavailability of famotidine reduced by an antacid? *Jpn. J. Clin. Pharmacol. Ther.*, **18**: 589-593 (1987).
- 16) Sommers, D. K., van Wyk, M. and Moncrieff, J.: Influence of food and reduced gastric acidity on the bioavailability of bacampicillin and cefuroxime axetil. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **18**: 535-539 (1984).
- 17) 高道 章, 湖景哲雄, 高倉 勇: セフテラムピボキシルの安定性. 化学療法の領域, **3**: 2100-2108 (1987).