消化管用薬による Cefcapene-Pivoxil Hydrochloride の吸収性への影響

二 木 芳 人^{*1} 松 島 敏 春^{*2} 原 田 和 博^{*3}

Effects of Concomitant Gastrointestinal Drugs on the Absorptivity (Urinary Recovery Rate) of Cefcapene-Pivoxil Hydrochloride (CFPN-PI)

Yoshihito NIKI^{*1} Toshiharu MATSUSHIMA^{*2} and Kazuhiro HARADA^{*3}

^{*1} Division of Respiratory Diseases, Department of Medicine, Kawasaki Medical School
577 Matsushima, Kurashiki, Okayama 701-0192, Japan

^{*2} Center of Respiratory Diseases, Kurashiki Daiichi Hospital

^{*3} Department of Internal Medicine, Kasaoka Daiichi Hospital

The effects of concomitant gastrointestinal drugs on the absorptivity of cefcapene-pivoxil hydrochloride (CFPN-PI) were examined in patients who were hospitalized due to infection and were to be treated with a gastrointestinal drug. CFPN-PI was orally administrated at a dose of 100 mg after meals concomitant with a gastrointestinal drug. The urinary recovery rate of CFPN was determined from the urine collected for 12 hours after the first administration of CFPN-PI. In addition, the clinical efficacy and safety of CFPN-PI was evaluated. The results were as follows :

1. The mean urinary recovery rate of CFPN in 25 cases evaluable for the absorptivity of CFPN-PI was 24.7% (95% confidence interval : 21.0 - 28.3%). The mean urinary recovery rate of CFPN was 25.6% in the famotidine group, 23.9% in the dried aluminium hydroxide gel group, and 25.2% in the teprenone group. Thus, there was no significant difference in the urinary recovery rate of CFPN among the concomitant drug groups (*p*-value : 0.9239).

2. Clinical efficacy was judged as "excellent" in 4 cases, "good" in 16 cases, and "poor" in 2 cases, generating a clinical efficacy rate of 90.9%.

3. The incidence of adverse drug reactions (ADRs) was 16.7%. All of the ADRs were slight in severity and were resolved without any treatment.

Based on these results, it is suggested that the concomitant administration of the gastrointestinal drugs used in this study does not largely affect the absorptivity of CFPN-PI and the drug shows a sufficient antibacterial effect at the approved dose in such concomitant administration.

Key words : cefcapene pivoxil, postmarketing surveillance, drug-drug interaction, absorption, urinary recovery rate

緒 論

Cefcapene-pivoxil hydrochloride (CFPN-PI) は塩野義製薬株式会社に創製されたエステル型経口用セフェム系抗生物質である。CFPN-PI は内服後、腸管から吸収され、腸管壁のエステラーゼによりエステル結合が加水分解を受け、抗菌活性体である CFPN として血中・組織内に移行する。また、CFPN はブドウ球菌属、レンサ球菌属等のグラム陽性菌およびグラム

陰性菌に対して広範囲な抗菌スペクトラムを有し、成人・小児科領域感染症に対して広く使用されている。

新薬の承認審査では、多くの場合、日常診療において併用薬を用いる場合の安全性と有効性の証明がなされないまま承認に至っている。実際に承認された薬剤がさまざまな併用薬とともに、臨床医の処方によって患者に投与されるが、それぞれの組合せによる安全性や吸収性の検討は、多くの薬剤において、なされていないのが現状である。したがって、臨床医は類薬の副

^{*1} 川崎医科大学呼吸器内科 ^{*2} 淳風会倉敷第一病院呼吸器センター ^{*3} 清和会笠岡第一病院内科

別刷請求先：二木芳人 川崎医科大学呼吸器内科 〒701-0192 倉敷市松島 577

(投稿受付 2005 年 5 月 27 日, 第 2 稿受付 2005 年 10 月 14 日, 掲載決定 2005 年 10 月 24 日)

作用や有効性に関する研究報告や使用経験などを根拠に患者に投薬せざるをえない。そのような臨床上の問題を抱える環境の中で、本試験はとくに併用される頻度の高い消化器管薬との関係において、体内動態（尿中回収率）、有効性および安全性に関する問題が示唆されないか、プラクティカルに確認した試験である。抗菌活性体である CFPN は、肝臓での代謝をほとんど受けることなく血中・組織内に分布し、その後、活性体のまま尿中に排泄される腎排泄型の薬剤である¹⁾ことや、採血に伴う患者の苦痛を避けるという倫理的配慮から体内動態の検討に関しては、患者の負担の少ない尿中濃度測定のみを実施した。本試験では CFPN の尿中回収率を CFPN-PI の吸収性に関する主要評価項目とした。また、本試験では、市販後臨床試験として有効性および安全性についても確認する必要があったことから、臨床効果と細菌学的効果および副作用（症状と臨床検査値異常）の有無を副次的評価項目とした。

方 法

1. 対 象

対象は、消化器管薬の投与を必要とする 20 歳以上の感染症入院患者で、CFPN-PI の承認適応症のうち呼吸器感染症または尿路感染症の患者とした。

2. 試験方法

本試験は、厚生省令第 28 号（平成 9 年 3 月 27 日）で定める GCP に基いて、ヘルシンキ宣言を遵守し、各医療機関の治験審査委員会による事前審査を受けて承認された後に実施した。また、責任医師または分担医師は、患者に対して本試験に関する説明を十分に行い、本試験への参加について患者から文書による同意を得た後、当該患者を被験者として本試験に組み入れた。試験期間は 2000 年 1 月から 2002 年 3 月であった。

第 I 相臨床試験¹⁾の薬物動態検討において、吸収された CFPN はほとんど代謝されることなく、主として腎から排泄されることが確認されていることから、CFPN 尿中回収率を指標として併用薬投与時における CFPN-PI の吸収性を検討した。

1) 併用薬

併用薬は、CFPN-PI とのキレート形成により、CFPN-PI の吸収性に影響を及ぼす可能性がある制酸薬の dried aluminum hydroxide gel、日常診療で使用頻度が高く、胃内 pH を上昇させることにより

CFPN-PI の溶解性や膜輸送に影響する可能性がある H₂受容体拮抗薬の famotidine、抗菌薬の吸収に対して影響が認められていない防御因子増強薬（胃粘膜保護薬）の teprenone を選択した。なお、これら 3 剤のうちの 1 剤を CFPN-PI と併用することとし、これら 3 剤やその類薬を複数併用することは禁止した。

2) 投与方法

CFPN-PI は、1 回 100 mg を 1 日 3 回食後経口投与し、初回投与は夕食後に行った。初回投与後 12 時間までの CFPN 尿中回収率を CFPN-PI の吸収率とした。併用薬は承認された用法・用量の範囲内で投与し、famotidine は 1 回 20 mg を 1 日 2 回投与、dried aluminum hydroxide gel は 1 回 1 g を 1 日 3 回投与、teprenone は 1 回 50 mg を 1 日 3 回投与とした。なお、いずれの併用薬も CFPN-PI 初回投与時に併用し、被験薬およびいずれの併用薬もすべて市販品を使用した。

3) 症例数

目標症例数は 36 例とし、famotidine 群、dried aluminum hydroxide gel 群、teprenone 群の 3 群に区分した（Table 1）。

4) 尿検体

被験薬初回服用（夕食後）から 12 時間後の強制排尿まで蓄尿した。蓄尿量を記録した後、攪拌し、1 mL を濃度測定用検体として冷凍保存した。

5) CFPN 濃度の測定方法

検体は凍結状態で速やかに塩野義製薬株式会社創薬研究所へ送付し、bioassay（band-culture 法）では、*E. coli* 7437 を検定菌として尿中 CFPN 濃度を測定した²⁾。

HPLC 法では、尿成分が MIC 測定に影響を及ぼさないように、尿を 0.1 M リン酸緩衝液（pH 7.0）で 10 倍以上に希釈した。ただし、他の抗菌薬の影響が考えられる場合に備えて、尿サンプルと内標準品（methyl p-hydroxyphenyl acetate：和光純薬）を Bond Elut C18 固相カートリッジで前処理後、洗浄、溶出し、その溶出液を Nucleosil 5C18 分析カラムにかけてそのピーク面積比より CFPN 濃度を算出した³⁾。CFPN 尿中回収率は、投与量に対する全尿中の回収量の百分率で求めた。

3. 患者背景

性別、妊娠の有無、生年月日、体重、感染症診断名とその重症度、基礎疾患・合併症とその重症度、アレルギー既往歴の有無および原因薬剤等について調査した。

Table 1 Background of patient

Type of drugs used concomitantly		H ₂ -blocker ¹⁾		Antacid ²⁾		Gastric mucosa-protective agent ³⁾		Total	
Item	Range/Category	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Total cases evaluable for clinical efficacy		6	100.0	12	100.0	7	100.0	25	100.0
Gender	Male	5	83.3	7	58.3	4	57.1	16	64.0
	Female	1	16.7	5	41.7	3	42.9	9	36.0
Age (years)	20≤to<35	1	16.7	2	16.7	3	42.9	6	24.0
	35≤to<50	0	0.0	1	8.3	0	0.0	1	4.0
	50≤to<65	3	50.0	4	33.3	1	14.3	8	32.0
	65≤to<80	2	33.3	4	33.3	2	28.6	8	32.0
	80≤	0	0.0	1	8.3	1	14.3	2	8.0
	Mean±SD	56.2±19.2		59.2±16.7		51.3±24.5		56.2±19.1	
	Min - Max	21 - 75		29 - 82		20 - 80		20 - 82	
Body weight (kg)	<40	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	40≤to<50	3	50.0	4	33.3	1	14.3	8	32.0
	50≤to<60	0	0.0	4	33.3	1	14.3	5	20.0
	60≤to<70	1	16.7	2	16.7	4	57.1	7	28.0
	70≤	2	33.3	1	8.3	0	0.0	3	12.0
	Unknown	0	0.0	1	8.3	1	14.3	2	8.0
	Mean±SD	57.1±17.7		52.4±10.2		57.9±7.8		55.1±11.8	
	Min - Max	40.0 - 83.6		40.3 - 74.5		45.0 - 65.0		40.0 - 83.6	
In/Outpatient	In	6	100.0	12	100.0	7	100.0	25	100.0
	In-out	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Diagnosis	Pharyngolaryngitis	2	33.3	1	8.3	0	0.0	3	12.0
	Acute bronchitis	1	16.7	3	25.0	1	14.3	5	20.0
	Tonsillitis	0	0.0	1	8.3	0	0.0	1	4.0
	Infectious bronchiectasis	0	0.0	1	8.3	1	14.3	2	8.0
	Secondary infections in chronic respiratory tract infections	0	0.0	1	8.3	0	0.0	1	4.0
	Pneumonia	3	50.0	3	25.0	5	71.4	11	44.0
	Cystitis	0	0.0	2	16.7	0	0.0	2	8.0
Severity	Mild	2	33.3	6	50.0	4	57.1	12	48.0
	Moderate	4	66.7	6	50.0	3	42.9	13	52.0
Underlying disease/complication	No	1	16.7	2	16.7	0	0.0	3	12.0
	Yes	5	83.3	10	83.3	7	100.0	22	88.0
Allergy	No	6	100.0	10	83.3	6	85.7	22	88.0
	Yes	0	0.0	2	16.7	1	14.3	3	12.0
Concomitant use of drugs not defined in the protocol	No	2	33.3	2	16.7	1	14.3	5	20.0
	Yes	4	66.7	10	83.3	6	85.7	20	80.0
Concomitant therapies	No	6	100.0	10	83.3	7	100.0	23	92.0
	Yes	0	0.0	2	16.7	0	0.0	2	8.0

¹⁾ Famotidine, ²⁾ Dried aluminum hydroxide gel, ³⁾ Teprenone

4. 観察検査項目

投与開始前，終了時および投与期間中の適時に，臨床症状・身体所見について観察し，また臨床検査を実施した．観察検査項目は，呼吸器感染症では，体温，

咽頭（扁桃）痛，咽頭（扁桃）発赤，咳嗽，喀痰量，喀痰性状，呼吸困難，胸痛，胸部ラ音，白血球数，CRP，胸部 X 線とした．尿路感染症では，体温，排尿痛，頻尿，残尿感，その他の尿所見とした．

5. 臨床効果

主要症状の推移を基に、「著効」、「有効」、「無効」、「判定不能」の4段階で判定した。

また、起炎菌と推定される検出菌については、「消失」、「減少」、「菌交代」、「不変」の4段階および、「不明」で判定した。

6. 有害事象

1) 臨床症状

有害症状の発現に注意し、本試験薬の薬理作用から発現が予測される自覚症状および他覚所見についてはとくに注意を払って、重篤度、処置および転帰等について調査した。重篤度については、薬事法第77条の4の2に基づき、薬事法施行規則第64条の5の2に規定する「死亡」、「障害」、「死亡又は障害につながるおそれのある症例」、「治療のために入院又は入院期間の延長が必要な症例」、「以上の症例に準じて重篤な症例」、「後世代における先天性の疾病又は異常」の6区分と、「上記のいずれでもなく軽微でもない」、「軽微」の2区分で判定した。本剤の処置については、「中止」、「休薬」、「減量」、「継続」、「投与終了後発現」で判定した。有害症状の経過（転帰）については、「回復又は軽快」、「回復したが後遺症あり」、「未回復」、「死亡」、「胎児死亡（副作用による）」、「胎児への影響あり」の6段階、および「不明」で判定した。また、発現した有害事象と本試験薬との因果関係については「確実」、「疑われる」、「否定できない」、「不明」、「否定できる」で判定した。

2) 臨床検査値異常

CFPN-PIの投与開始前および投与終了時（または投与中止時）に、血液一般検査として、「赤血球数」、「血色素量」、「ヘマトクリット値」、「白血球数」、「白血球分画」、「血小板数」、生化学検査として、「AST

(GOT)」、「ALT (GPT)」、「ALP」、「総ビリルビン」、「BUN」、「血清クレアチニン」、「CRP」を各医療機関で測定検査した。臨床検査値が日本化学療法学会の「抗菌薬による治験症例における副作用、臨床検査値異常の判定基準」⁴⁾の基準値（基準値が定められていない検査項目については実施医療機関の基準値）を逸脱した場合には、「正常→異常」または「異常→異常（増悪）」の推移を示した検査項目について異常変動の有無を判定した。

異常変動「有」と判定したものについては、被験者の状態、基礎疾患・合併症、既往歴、併用薬、本試験薬投与との時間的關係等を勘案し、CFPN-PIとの因果關係等を「1) 臨床症状」の項に示した分類に準じて判定した。

観察された有害事象の内、CFPN-PIとの因果關係について「否定できる」と判定された事象以外はすべて副作用として集計した。

成 績

1. 解析対象症例

1) CFPN 尿中回収率

収集症例36例から採尿条件違反の11例を除いた25例を吸収性評価対象症例とし、CFPN尿中回収率を求めた（Fig. 1）。吸収性評価対象症例25例の患者背景をTable 1に、投与前の肝機能および腎機能パラメータ値をTable 2に示した。

2) 安全性

全集積症例36例を症状に関する安全性評価対象症例とした。安全性評価対象例36例の内、臨床検査が実施されなかった1例を除いた計35例を臨床検査値異常に関する安全性評価対象症例とした（Fig. 2）。

3) 臨床効果

安全性評価対象症例36例の内、併用禁止薬投与等

Fig. 1 Breakdown of cases on absorptivity evaluation

の14例を除いた22例を有効性評価対象症例とした (Fig. 2).

4) 細菌学的効果

有効性評価対象症例22例の内、起炎菌未検出11例等の16例を除いた6例を細菌学的臨床効果評価対象症例とした (Fig. 2).

2. 尿中回収率

併用薬別のCFPN尿中回収率をTable 3に示した。吸収性評価対象症例25例における平均CFPN尿中回収率は3併用薬群間で有意差は認めず、ほぼ25%であった。

3. 臨床効果

各併用薬群における臨床効果をTable 4に示した。

有効性評価対象症例22例において、「著効」は4例、「有効」は16例、「無効」は2例であり、有効率は90.9% (20例/22例, 95%信頼区間: 70.8~98.9%) であった。

4. 細菌学的効果

細菌学的臨床効果対象症例6例における臨床効果および細菌学的効果をTable 5に示した。投与開始前の起炎菌6株に対する細菌学的効果は、5株が「消失」、1株が「減少」であった。

5. 安全性

副作用は7件 (6例) 発現し (副作用発現率: 16.7%: 6例/36例), その内訳は「ALT (GPT) 上昇」と「AST (GOT) 上昇」が各3件 (各3例), 「頭痛」, 「血小板減少 (症)」が各1件 (各1例) であったが、いずれも既知の副作用で、軽微であった。転帰については不明が1例あったが、他はすべて回復した。転帰不明の症例は、「血小板減少 (症)」が認められたが、重篤度が軽微であったため、主治医が追跡不要と判断した症例であった。各副作用の発現件数および発現率をTable 6に示した。

考 察

経口抗菌薬が感染症治療に効果を発揮するためには、薬剤の十分な抗菌力と良好な消化管吸収が必要である。今回検討した併用薬の中で、抗菌薬の吸収性に影響すると報告されている薬物としては、金属カチオンを有する制酸薬や胃内のpHを上昇させるH₂受容体拮抗薬がある⁵⁾。吸収阻害の機序として、前者では

Table 2 Laboratory test (before study)

Dried aluminum hydroxide gel group					
No.	AST (GOT)	ALT (GPT)	ALP	BUN	SCr
1	18	13	99	14	0.77
2	21	14	77	34	1.58
3	58	34	205	10	0.67
4	18	17	226	12	0.72
5	23	20	49	22	0.90
6	14	14	91	13	0.60
7	15	19	106	10	0.90
8	18	20	86	9	0.50
9	234	39	171	6	0.40
10	25	32	109	16	0.80
11	28	74	216	10	0.80
Mean	42.9	26.9	130.5	14.1	0.79
SD	64.5	18.0	62.2	7.9	0.31
Famotidine group					
No.	AST (GOT)	ALT (GPT)	ALP	BUN	SCr
12	13	16	114	16	0.74
13	10	11	167	15	0.69
14	20	14	58	4.7	0.69
15	46	43	64	8.2	2.40
16	39	68	286	11.6	0.61
17	15	53	148	15.6	0.36
18	34	15	169	24.4	1.00
19	93	64	212	16	0.80
20	24	18	256	19	0.40
21	18	23	148	18	0.90
22	18	27	512	19	0.50
23	10	8	681	17	0.50
Mean	28.3	30.0	234.6	15.4	0.80
SD	16.9	18.7	136.9	4.0	0.34
Teprenone group					
No.	AST (GOT)	ALT (GPT)	ALP	BUN	SCr
24	28	24	84	11	0.38
25	18	28	79	12.5	0.76
26	20	13	94	11	0.51
27	22	24	100	12.6	1.00
28	24	30	233	10.9	0.70
29	16	10	251	18.8	0.72
30	23	13	382	20.2	1.42
31	27	33	436	23.2	1.32
32	11	10	180	75	1.80
33	22	18	288	15	0.65
34	32	17	462	15.8	0.60
35	33	32	203	9.1	1.08
Mean	23.0	21.0	232.7	19.6	0.91
SD	4.5	6.9	100.9	9.2	0.32

Fig. 2 Breakdown of cases on safety clinical efficacy and antibacteriological effect

Table 3 Cumulative urinary recovery rate of cefcapene by concomitant drug groups

Groups of concomitant drugs and Phase I study	n	Cumulative urinary recovery rates with Phase I study				
		Mean	SD	95% Confidence interval	p-value ²⁾	ANOVA ³⁾
H ₂ -blocker ¹⁾	6	25.6	8.4	16.8 – 34.4	0.1954	0.1189
Antacid ¹⁾	12	23.9	8.5	18.5 – 29.3	0.0533	
Gastric mucosa-protective agent ¹⁾	7	25.2	10.8	15.1 – 35.2	0.1471	
Phase I study ⁴⁾	6	34.4	5.5	28.6 – 40.2	—	

¹⁾ Gastrointestinal drugs, ²⁾ Dunnett method : multiple comparison with phase I data, ³⁾ Analysis of variance,

⁴⁾ Data of healthy male volunteers, reference 1)

Table 4 Clinical efficacy rate by concomitant drug group

Groups of concomitant drugs	Excellent	Good	Poor	Total	Clinical efficacy rate* (%)	95% confidence interval
H ₂ -blocker ¹⁾	4	2	0	6	100.0	54.1 – 100.0
Antacid ¹⁾	0	10	0	10	100.0	69.2 – 100.0
Gastric mucosa-protective agent ¹⁾	0	4	2	6	66.7	22.3 – 95.7
Total	4	16	2	22	90.9	70.8 – 98.9

¹⁾ Gastrointestinal drugs, * Clinical efficacy rate : (Excellent+Good)/Total×100

Table 5 Clinical efficacy and anti-bacteriological effect by isolated bacteria

Groups of concomitant drugs	Infection	Bacterial species	Urinary recovery rate*%	Clinical efficacy	Anti-bacteriological effect
H ₂ -blocker	Pneumonia	<i>H. influenzae</i>	16.5	Excellent	eradicated
Antacid	Acute bronchitis	<i>S. aureus</i>	25.6	Good	eradicated
Antacid	Cystitis	Coagulase (–) <i>Staphylococcus</i>	1.2	Good	eradicated
H ₂ -blocker	Cystitis	<i>Corynebacterium</i> sp.	15.6	Excellent	eradicated
H ₂ -blocker	Chronic bronchitis	<i>S. marcescens</i>	27.6	Good	decreased
H ₂ -blocker	Cystitis	<i>E. coli</i>	19.7	Excellent	eradicated

* Cumulative urinary recovery rate of CFPN

Table 6 Adverse drug reactions

Laboratory test values*	Number of occurrences	(%)
AST (GOT) increased	3	(8.6)
ALT (GPT) increased	3	(8.6)
Platelet count decreased	1	(2.9)
Symptom**	Number of occurrences	(%)
Headache	1	(2.7)
Total	7	(20.0)

* No. of evaluated cases : 36, ** No. of evaluated cases : 35

抗菌薬と併用薬との複合体（キレート）形成による吸収阻害、後者では併用薬による胃内および腸管内のpH変化が抗菌薬の溶解性や膜輸送に直接影響し吸収性を変化させることなどが知られている⁵⁾。本試験では、これらの併用薬がCFPN-PIの吸収に影響を及ぼすか否かを検討するために、キレート形成の可能性がある併用薬として制酸薬のdried aluminum hydroxide gelおよび胃内および腸管内のpHを上昇させる可能性がある併用薬としてH₂受容体拮抗薬のfamotidineを選択した。また、この2剤の消化管用薬と比較するために、抗菌薬の吸収性に対する影響が認められていない防御因子増強薬（胃粘膜保護薬）としてteprenoneを選択し、これら3種の併用薬がCFPN尿中回収率に及ぼす影響について検討した。

キレート形成による抗菌薬吸収への影響については、テトラサイクリン類は鉄やアルミニウムなどとキレートを形成する⁶⁾ため、金属イオン含有の制酸薬との併用には注意を要する。また、キノロン系抗菌薬の中にはアルミニウム、マグネシウム、カルシウム、鉄などの金属カチオンとキレートを形成することにより吸収抑制が起こり、bioavailabilityが10%以下にまで著しく低下するものがある⁷⁾。経口βラクタム系抗生物質のcefdinirについても硫酸鉄製剤との併用に

より吸収率が10%以下にまで低下する⁸⁾。一方、cefteram-pivoxil (CFTM-PI) は、dried aluminum hydroxide gelを併用しても吸収性が低下しない⁹⁾と報告されている。本試験において、dried aluminum hydroxide gel併用下のCFPN尿中回収率と、抗菌薬の吸収性に影響が認められていないteprenone併用時におけるCFPN尿中回収率との間に有意差が認められず、また、第I相臨床試験において食後100 mg単回投与時に得られた尿中回収率とも有意差がなかったことから、CFPN-PIは、類薬であるCFTM-PIと同様にdried aluminum hydroxide gelを併用しても吸収が阻害されないことが示唆された。なお、第I相臨床試験における尿中回収率との間に有意差は認められなかったが、本試験における尿中回収率は低値であった。その理由として、両試験間で被験者の年齢の違い（第I相臨床試験：平均年齢31.8歳、本試験：平均年齢59.5歳）が可能性として考えられ、今後は年齢により吸収性に違いがあるか否かも含めて検討を進めたい。

H₂受容体拮抗薬とCFPN-PI併用の報告に関しては、CFPN-PI 200 mgの「空腹時投与」と「空腹時ranitidine 150 mgを90分前投与」の2群を含む試験（健康成人男性）において、CFPN尿中回収率がそれぞれ27.1%と17.0%であったことから、ranitidineの90分前投与はCFPNの吸収性を低下させる¹³⁾ことが示されている。また、同様にH₂受容体拮抗薬を60～90分前に投与した場合、CFPN-PIのようなエステル型経口用セフェム系抗生物質の吸収率が低下するとの報告がある⁹⁻¹⁴⁾。しかしながら、本試験において、famotidine併用時のCFPN尿中回収率(25.6%)は、抗菌薬の吸収性に影響が認められていないteprenone併用時のCFPN尿中回収率(25.2%)と有意差がなかったこと、さらに、これらの尿中回収率は第I相臨床試験¹⁾での単回投与時に得られた尿中

回収率 34.4%と有意差を認められなかったことから、 H_2 受容体拮抗薬 famotidine は CFPN-PI の吸収に有意な影響を及ぼさないことが示唆された。

その理由として、前者の試験では CFPN-PI 投与 90 分前に ranitidine が投与されていたことから、CFPN-PI 投与時には胃内および腸管内の pH がすでに上昇していたことが考えられるのに対して、本試験では famotidine と CFPN-PI を同時投与したことから、CFPN-PI 投与時に胃内および腸管内の pH が上昇していなかった可能性が考えられる。実際の臨床では H_2 受容体拮抗薬がすでに投与されている患者に抗菌薬が投与されることが多いが、そのような場合は抗菌薬服用前に投与された H_2 受容体拮抗薬による胃内および腸管内 pH の上昇が抗菌薬の吸収を阻害することが考えられる。 H_2 受容体拮抗薬は一般的に 1 日 1 回夕食後あるいは就寝前または 1 日 2 回投与されている。 H_2 受容体拮抗薬 1 回投与において、胃酸分泌抑制に必要な有効血中濃度を保つ時間は cimetidine 300 mg で約 6 時間、ranitidine 150 mg および famotidine 20 mg では約 10 時間とされている¹⁵⁾ことから、 H_2 受容体拮抗薬が夕食後あるいは就寝前に 1 回投与される場合は、主として夜間に胃酸分泌が抑制されることになる。したがって、日中および夕方に CFPN-PI を投与すれば、胃内 pH 上昇による CFPN 吸収への影響は小さいものと考えられる。一方、 H_2 受容体拮抗薬を朝夕 2 回投与する場合は、CFPN-PI 服用時において胃内 pH は上昇しており、CFPN 吸収が抑制される可能性があると考えられる。

今後、実際の臨床において、 H_2 受容体拮抗薬が CFPN-PI の吸収にどのような影響を及ぼすか、さまざまな要因を考慮に入れたうえで、さらなる検討が必要と考える。また、本試験で尿中回収率が解析できた被験者数は各群 6~12 名と比較的少数であったことから、より明確な結論を得るためには、今後、さらに多数例での検討が必要と考える。

結 論

本試験で得られた消化管用薬 (dried aluminum hydroxide gel, famotidine, teprenone) の併用投与時の CFPN 尿中回収率は、3 群間に有意差がなく、また、第 I 相臨床試験の食後 100 mg 単回投与時に得られた CFPN 尿中回収率と有意差がなかった。さらに、良好な臨床効果と細菌学的効果が得られたことから、臨床においてこれらの併用薬を投与しても臨床効

果に影響を及ぼすほどの吸収性への影響はみられず、承認された用法・用量で十分に抗菌効果を発揮すると考えられた。

謝辞

この試験は市販後臨床試験として行われました。CFPN-PI 市販後臨床試験にご協力いただきました下記施設の先生方に厚く御礼申し上げます。

川崎医科大学附属病院呼吸器内科、川崎医学振興財団川崎病院内科、国立療養所南岡山病院内科、岡山済生会総合病院内科、県立広島病院呼吸器内科、広島赤十字・原爆病院呼吸器科、広島市立広島市民病院呼吸器科、淳風会倉敷第一病院内科、清和会笠岡第一病院呼吸器内科。

文 献

- 1) 中島光好, 植松俊彦, 尾熊隆嘉ほか. 新規エステル型経口セフェム剤, S-1108 の第 1 相試験. *Chemotherapy* 1993; **41**(S-1): 109-25.
- 2) 中野雅夫, 木村靖雄, 渡辺芳浩ほか. 新規エステル型経口セフェム剤, S-1108 の微生物学的定量法による体内濃度測定法の検討. *Chemotherapy* 1993; **41**(S-1): 144-53.
- 3) 小西雅治, 吾郷友行, 西村理恵子. 高速液体クロマトグラフィーによる S-1006 および関連化合物のヒト血漿中および尿中濃度測定法. *Chemotherapy* 1993; **41**(S-1): 154-62.
- 4) 日本化学療法学会. 抗菌薬による治験症例における副作用, 臨床検査値異常の判定基準. *Chemotherapy* 1991; **39**(7): 687-9.
- 5) 玉井郁巳. 薬物吸収に関する相互作用の基礎知識. *月刊薬事* 1996; **38**(3): 489-98.
- 6) Neuvonen PJ. Interference of iron with the absorption of tetracyclines in man. *Br Med J* 1970; **4**: 532-4.
- 7) Shiba K, Saito A, Miyahara T, et al. Effect of aluminum hydroxide, an antacid, on the pharmacokinetics of new quinolones in humans. *薬物動態* 1988; **3**: 717-22.
- 8) Ueno K, Tanaka K, Tsujimura K, et al. Impairment of cefdinir absorption by ironion. *Clin Pharmacol Ther* 1993; **54**: 473-5.
- 9) 嶋田甚五郎, 斎藤篤, 柴孝也ほか. Ceftoram pivoxil の吸収, 排泄, 代謝に及ぼす制酸剤の影響. *Jpn J Antibiot* 1990; **41**(8): 1353-70.
- 10) 齋藤玲. 経口用セファロスポリン剤 S-1108 の吸収に及ぼす食餌および薬剤の影響. *臨床薬理* 1993; **24**(1): 71-2.
- 11) Saathoff N, Lode H, Neider K, Depperman KM, Borner K, Koeppe P. Pharmacokinetics of cefpodoxime proxetil and interactions with an antacid and an H_2 -receptor antagonist. *Antimicrob Agents Chemother* 1992; **36**(4): 796-800.
- 12) Sommers DK, van Wyk M, Moncrieff J, Schoeman HS. Influence of food and reduced gastric acidity on the bioavailability of bacampicillin and cefroxime axetil. *Br J Clin Pharmacol* 1984; **18**: 535-9.
- 13) 柴孝也, 前沢浩美, 吉田正樹ほか. Cefditoren pivoxil の薬物体内動態試験—制酸剤の影響と血清および尿中代謝物について—. *Chemotherapy* 1992; **40**(11): 1310-9.
- 14) 嶋田甚五郎. 併用薬との相互作用. *臨床と薬物治療* 1988; **7**(8): 1159-65.
- 15) Feldman MM, Burton ME. Histamine₂-receptor antagonists; standard therapy for acid peptic disease (first of two parts). *N Engl J Med* 1990; **323**: 1672-80.