

Thiamphenicol の消化管吸収におよぼす食物の影響

大和田栄治・鈴木修三郎・有田隆一

北海道大学薬学部

(昭和 49 年 4 月 27 日受付)

臨床治療上、化学療法剤を使用する場合、その有効性を保障するために、経口投与時期と食事の時期の関係、食物の内容による吸収パターンの変動などについての知見が要求されてきている^{1,2)}。例えば、ある種の Penicillin は食後服用すると空腹時投与に比べ血清中濃度が著しく減少し³⁾、また Tetracycline 類では乳製品と同時に摂取した場合に吸収の低下が著しいこと⁴⁾などが知られている。いつぼう、難溶性の Griseofulvin の場合には、逆に脂肪の多い食事とともに摂取された場合に吸収が増大し有効性が高まることが報告されている⁵⁾。このように薬物の消化管吸収におよぼす食物の影響は、食物の組成と消化管の生理(消化管内の pH, 滲透圧, 消化管の運動性, 消化液の分泌)、薬物側の物理化学的性質(p*K*_a, 安定性, 溶解性, 食物成分との相互作用)とその吸収メカニズムなどが複雑に関与し一概に予測することは困難である¹⁾。

著者らはこのような観点から、臨床治療上頻用されている Chloramphenicol 類のうち体内変化が少なく⁶⁾、排泄の速い⁸⁾ Thiamphenicol (TP) をとりあげ、ヒト経口投与時の消化管吸収におよぼす食物の影響につき検討を加えた。

実 験 法

1) 試 料

経口投与実験には市販 TP カプセル製剤 (Neomyson 250 mg, エーザイ株式会社) を用いた。検量線作成の標準 TP はエーザイ株式会社から分与された原末を水から再結晶し用いた。mp 164.0~165.5°C。

TP 定量時の発色試薬である Azobenzene phenylhydrazine sulfonic acid (APHS)-diethanolamine 塩は市販 APHS が不純なため TRÖGER と FRANKE⁹⁾ の方法にしたがい合成し、有田ら⁷⁾ の方法により Diethanolamine 塩とした。すなわち、用時蒸留した Aniline (bp 184~186°C) 20 g を 1 L の三角フラスコに入れ、300 ml の水を加え、これに濃硫酸 55 g を加えて析出する塩をよく振つて溶解させる。この溶液に NaNO₂ 15 g を 40 ml の水に溶解した液を静かに加える(氷冷下)。黄色反応液に氷冷下で SO₂ ガスを導通する。充分にガスの導通を行なった後ゴム栓をして冷所に 1 昼夜放置する。生じた APHS の赤紫色沈澱を濾取し、水 500 ml ついで EtOH

200 ml で洗浄し減圧乾燥する。収量 10 g。合成 APHS 10 g, Diethanolamine 10 ml を 200 ml 三角フラスコ 2 個に入れ、90% MeOH 70 ml を加え加熱溶解する。溶液を熱時濾過し放冷後析出する Diethanolamine 塩の黄色結晶を濾取し、MeOH から再結晶する。収量 4 g。mp 146~147°C。元素分析 *Anal.* Calcd. C₁₆H₂₀N₂O₅S : C, 48.36; H, 5.83; N, 17.63; S, 8.05, Found : C, 48.19; H, 5.74; N, 17.56; S, 7.81。

その他の試薬は特級品を使用した。

2) 経口投与実験

被験者は健康な成人男子 3 名(年齢 23~33 才, 体重 60~72 kg) とし、TP 投与量は 0.5 g とした。各被験者は最低 6 日間の間隔で 3 つの異なつた投与方法(空腹時投与, 普通食後投与, 高脂肪食後投与)による実験を受けた。

すなわち、被験者は実験前夜夕食後から絶食し水分摂取だけ許された。空腹時投与実験においては実験日朝 9 時に排尿し、ただちに TP カプセルを 100 ml の水で飲みこむ。以後尿量を確保するために投与後 5 時間まで 1 時間ごとに水 100 ml を摂取しそれ以外の飲食物の摂取を禁じた。投与 6 時間(午後 3 時)以降は飲食物の摂取は自由とした。食後投与の場合には実験日朝 8 時 20 分から 10 分間で食事をすませ、その 30 分後すなわち 9 時に TP カプセルを飲む。以下、空腹時投与と同様なスケジュールで実験を行なつた。

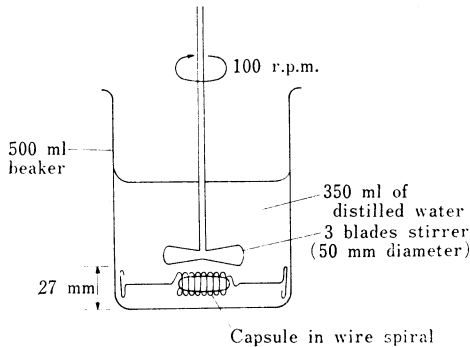
食事の内容は JAFFE ら¹⁰⁾ の報告を参考にし以下のとおり定めた。普通食 (balanced meal) : パン 115 g, バター 5.6 g, コンビーフ 37 g, 水 200 ml (蛋白質 17 g, 脂肪 19 g, 炭水化物 50 g; 各成分の 1 日必要量の約 1/6 を含む)。高脂肪食 (high lipid meal) : パン 23 g, バター 61 g, 水 200 ml (蛋白質 3 g, 脂肪 56 g, 炭水化物 11 g; 脂肪の 1 日必要量の約 1/2 を含む)。

TP 投与後 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 24 時間目に採尿しサンプルごとに総 TP 濃度を定量し各時間の総 TP 排泄量を算出した。

3) カプセル中の TP 含有量の測定およびカプセルからの溶出試験

市販カプセル中の TP 含有量は、カプセル中の粉末を蒸留水で 500 ml メスフラスコ中に洗いこみ、さらに 20

Fig. 1 Apparatus for dissolution test
(Beaker method)



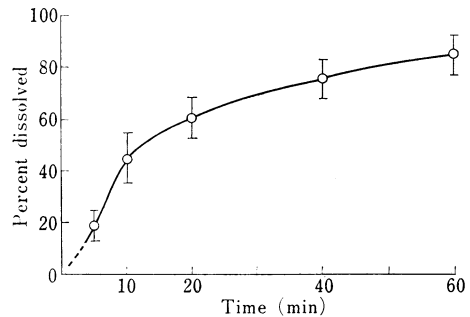
ml の Propylene glycol を加え軽く加熱溶解し、蒸留水で標線を合わせた後、これの 10 倍希釈液を試料として定量した。

カプセルからの溶出試験はビーカー法¹¹⁾により行なつた (Fig. 1)。すなわち、恒温槽 (37°C) 中のビーカー (500 ml) の中にステンレス製螺旋形針金にカプセルを挿入したものを固定し、37°C の蒸留水 350 ml を加え、ただちに攪拌を開始する (100 rpm)。5, 10, 20, 40, 60 分後にフィルター付ピペットで溶液 2 ml をサンプリングする。サンプリング後ただちに 2 ml の蒸留水を足してビーカー中の液量を等しく保つた。サンプリングした溶液は 10 倍に希釈し TP の定量を行なつた。結果は 1 カプセル当りの平均含有量に対する溶出量の比として示した。

4) 定量法

尿中総 TP の定量は有田⁷⁾の方法を若干変更し行なつた。すなわち、適宜希釈した尿サンプル (通常 25 倍) 1 ml を 25 ml の共栓試験管に取り、1 N NaOH 2 ml を加え沸騰水中 10 分間加熱し、冷却後 1 N HCl 3 ml を加えさらに 1 M リン酸緩衝液 (pH 7.5) 3 ml, Ethylene dichloride (EDC) 5 ml を加え、次いで 0.5% NaIO₄ 溶液を加え 10 分間振盪する。遠心分離 (2,000 rpm, 5 分間) 後 EDC 層 4 ml を 10 ml のメスフラスコ中に移し、0.02% APhS-diethanolamine 塩-MeOH 溶液 3 ml, 12% (v/v) H₂SO₄-MeOH 溶液 1 ml を加え混和し容器に栓をせずにドラフト中で 70±1°C で 45 分間加熱する (この発色反応において、EDC の蒸発速度が発色度に影響するため、できるだけ口径の広くかつ均一なメスフラスコを使用することが望ましい。また、余り古い硫酸や洗浄不完全な器具を使用した場合にも発色反応がばらつくのでこれらの点にも充分注意する必要がある)。次いで、サンプルを室温にもどした後 MeOH 0.5 ml を加え、さらに EDC で全量を 10 ml とする。その 5 ml を 25 ml の共栓試験管にとり、5 N HCl 4 ml を加え 10 分振盪後、

Fig. 2 Dissolution of thiamphenicol (TP) from the commercial capsule in water at 37°C



(Each value is given as a mean ± S. D. of five experiments.)

遠心分離 (2,000 rpm, 5 分) し EDC 層の 415 mμ の吸光度を同様操作した試薬ブランクを対照として測定する。TP 濃度はあらかじめ作成した検量線から求めた。

本法による 25 倍希釈尿のブランク値は吸光度で最大 0.008, 平均 0.003 (8 例) で無視し得る程度であつた。また既知濃度の TP (10~50 μg/ml) を含む 25 倍希釈尿サンプルを定量した結果、104.4±4.4% (SD; 6 例) の回収率を得た。

カプセル中の TP 含有量の測定と溶出試験においては、適宜希釈したサンプル中の TP を UESUGI ら¹²⁾ の UV 法にしたがい定量した。

結果および考察

1. 市販カプセル製剤からの溶出

臨床治療上 TP の経口投与にはカプセル製剤が用いられているので本実験においても市販カプセル剤を使用することにした。しかしながらカプセル間で TP の含有量や溶出速度が著しくばらつく場合、TP 吸収におよぼす食物の影響を判定することが困難となる。このため経口投与実験に先だちこれらの点につき検討を行なつた。

実験に使用した市販カプセル中の TP 含有量は 253.2 ± 2.0 mg (SD; 10 例) であり、ほぼ均一に充填されていることがわかつた。

いつばう、ビーカー法による溶出試験では攪拌開始後 2~3 分でカプセルの崩壊がはじまり 12~15 分後にはゼラチン皮膜が完全に溶解した。しかしながら内容物の崩壊性は悪く 60 分後においても螺旋形針金中に塊が認められた。溶液中の TP 濃度を経時的に測定し求めた溶出曲線を Fig. 2 に示したが、60 分後においても完全に溶出せず、比較的遅い溶出パターンを示した。TP は水に対し溶けにくい (37°C における実測溶解度; 882 mg/100 ml) ので、これが溶出の遅い原因となつていると思われ

Fig. 3 Cumulative urinary excretion of total TP after oral administration of 0.5 g TP in capsules to fasted human subjects

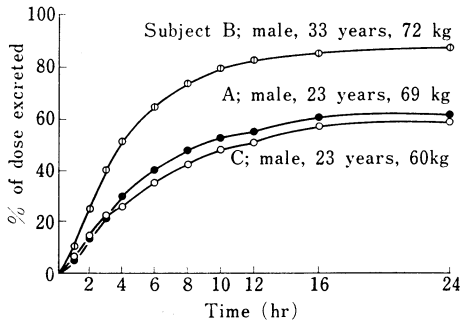
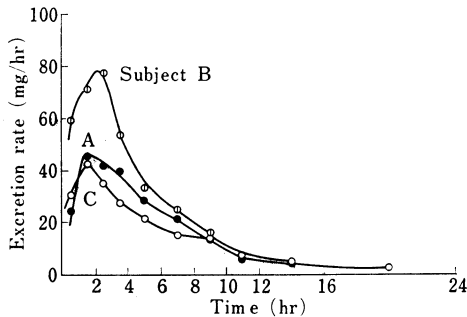


Fig. 4 Urinary excretion rate of total TP after oral administration of 0.5 g TP in capsules to fasted human subjects



る。しかしながらカプセル間に著しい放出のばらつきが認められなかつたことから、これら製剤上の因子は経口投与時に大きな影響を与えないものと推定した。

2. 空腹時投与後の尿中排泄

3人の被験者に対し市販 TP カプセル 2 個 (0.5 g) を空腹時投与し 24 時間までの尿中への総 TP (ほとんどが未変化体, 少量の Glucuronide⁶⁾ および deacyl 体⁷⁾ が含まれる) の排泄を測定した結果を Fig. 3 にまとめた。投与量に対する 24 時間までの累積排泄率は 60~90% となり、これまでの報告値 45~75%^{7,13)} に比べ、若干高かったが、これは投与後に経時的に水を摂取させたことによる TP の溶解, 吸収の増加によると思われる。

また、同じデータを各時間における尿中排泄速度で示したものが Fig. 4 である。一般に薬物の尿中排泄速度はその血中濃度と比例するので、排泄速度パターンから血中濃度の推移を知ることができる。図から明らかなように経口投与後尿中排泄速度はすみやかに上昇し、2 時間附近でピークに達し以後比較的急速に減少した。このようなパターンは従来の TP 経口投与時の血中濃度パターン¹³⁾ と良く一致し、TP が比較的吸収されやすかつ

Fig. 5 Effect of food on cumulative urinary excretion of total TP after oral administration of 0.5 g TP in capsules to one subject (A)

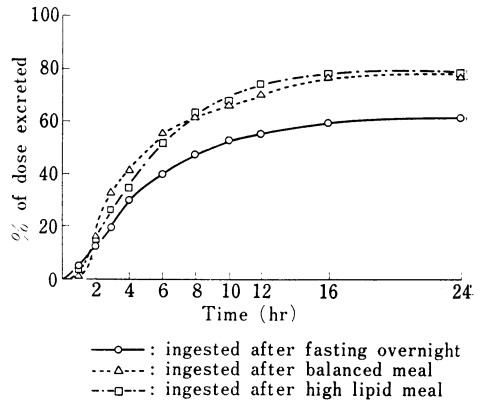
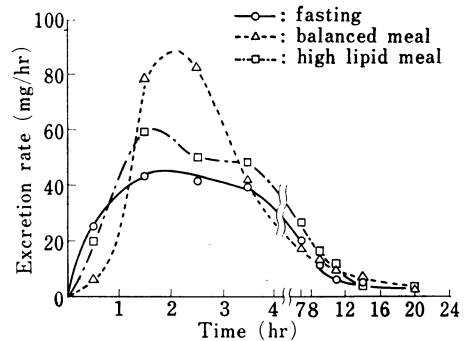


Fig. 6 Effect of food on urinary excretion rate of total TP after oral administration of 0.5 g TP in capsules to one subject (A)



排泄も早いことが裏づけられた。また、TP の尿排泄にかなりの個体差があることも認められた。

3. 消化管吸収におよぼす食物の影響

次いで TP の吸収におよぼす食物の影響につき検討した。Fig. 5 は同一被験者の空腹時投与と普通食および高脂肪投与時の TP の累積尿中排泄率を比較したものであるが、24 時間値では食後投与のほうが空腹時投与に比べ若干高い排泄率を示した。Fig. 6 は同じデータを尿中排泄速度曲線で比較したものであるが、空腹時投与に比べ食後、とくに普通食後投与において著しく初期吸収が遅れた。しかし、ピークの高さは逆に普通食後投与に最大となつた。

3人の被験者に対し行なつた同様な実験の結果をまとめ平均値で示した (Fig. 7, Fig. 8)。Fig. 7 にみられるように、24 時間までの TP の累積尿中排泄率は空腹時投与に比べ、食後投与のほうが若干高かったが、統計的に

Fig. 7 Mean cumulative urinary excretion of total TP after oral administration of 0.5 g TP in capsules to three subjects

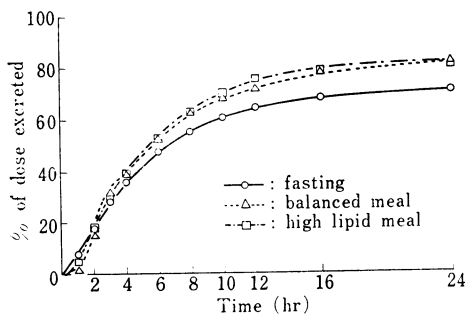
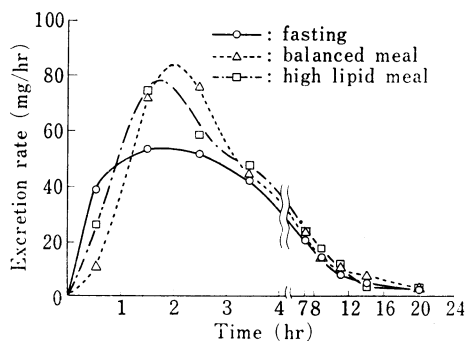


Fig. 8 Mean urinary excretion rate of total TP after oral administration of 0.5 g TP in capsules to three subjects



は有意の差は認められず (F 検定, $P < 0.25$), 胃腸内の食物の有無は TP 剤の有効性に大きな影響を与えないことがわかった。

いつぼう, Fig. 8 から明らかなように, 空腹時投与と食後投与では異なった TP 排泄速度パターンが得られた。とくに, 吸収初期 (0~1 時間) において普通食は TP の吸収を有意に抑制し ($P < 0.05$), また普通食と高脂肪食では普通食のほうが吸収を抑制した ($P < 0.10$)。以後の時間においては個体差が大きいため各時間ごとの比較では投与方法による有意差が認められなかったが, 0~4 時間までの各尿中排泄速度曲線に対し, 2 次の回帰を含む分散分析を試みたところ, 空腹時投与に対して普通食後投与の曲線は明らかに差が認められ ($P < 0.005$), いつぼう, 高脂肪食後の投与では差が認められなかった ($P < 0.25$)。

以上の結果から, 普通食後に TP を経口投与した場合, 空腹時投与に比べ明らかに初期吸収は減少するが, その後その関係は逆転し 1~3 時間ではむしろ食後投与のほうが高い血中濃度を与えることがわかった。高脂肪

食後投与においても若干そのような傾向が認められたが普通食後投与に比べて弱かった。

一般に, 食物の存在は薬物の胃排出時間を遅らせ, 主として腸で吸収される薬物の吸収を遅らせることは良く知られている^{1,14})。また, 胃排出時間を遅らせる作用は蛋白質や炭水化物に比べ脂肪性の食物のほうが顕著であるといわれている²)。しかし, 本実験においては脂肪食に比べ普通食のほうが TP の初期吸収を抑制したので, 胃排出時間の因子だけで吸収の遅れを説明することは困難である。

また, 他の成分に比べ炭水化物を多く含む食物は胃内の水分を吸収し, 胃内での錠剤の崩壊, 溶解を減少させ薬物の吸収を抑制することが示唆されている¹⁰)。TP が水に対し比較的難溶で, かつ脂溶性も少ない (37°C における実測分配係数: Benzene/水, 0.088; CHCl_3 /水, 0.049) ことを考慮すれば, 普通食後投与による初期吸収の減少は, 前述した 2 つの因子によるとするのが妥当であろう。

いつぼう, 食後投与 1~3 時間における吸収促進については, 胃中で十分に溶解しきれなかった TP が徐々に十二指腸部位に排出されるときに食後分泌を増した胆汁により可溶化されて急激に吸収されることが考えられる。しかし, このような機構により吸収が増大したとすると, 普通食に比べ高脂肪食のほうが胆汁の分泌を促進するので大きな効果が予想される⁵)。実際に得られた結果はむしろ逆であったので胆汁による可溶化だけで, この現象は説明し難い。

その他, 吸収以外の要因, 例えば TP の胆汁中排泄は投与量に対し 1% 以下と少なく^{6,8})、また腎排泄においても TP が正味の分泌を示すこと⁸) から食物の摂取による胆汁量や尿量の変動による 2 次的な影響は少ないと思われる。

いずれにしても食後投与時の 1~3 時間における吸収の増加に対する的確な説明はみあたらず, 今後さらに検討が必要であろう。

結 論

TP 0.5 g を 3 人の成人男子に経口投与し, その尿中排泄データから消化管吸収におよぼす食物の影響につき検討し, 以下の事実を明らかにした。

- 1) 空腹時投与と食後投与で 24 時間までの累積尿中排泄率に大きな差は認められなかった。
- 2) しかしながら投与後 1 時間までは, 胃内に食物が存在すると明らかに TP の吸収は抑制された。
- 3) 投与後 1~3 時間においては逆に食後投与のほうが高いピークレベルを与えた。
- 4) これら TP 吸収におよぼす影響は高脂肪食に比べ

普通食のほうが著しかつた。

謝 辞

本実験に用いた Thiamphenicol を提供して下さった
エーザイ株式会社に感謝します。

文 献

- 1) KRONDL, A. : Present understanding of the interaction of drugs and food during absorption. *Can. Med. Assoc. J.* 103 : 360~364, 1970
- 2) BATES, T. R. & M. GIBALDI : Gastrointestinal absorption of drugs. "Current concepts in the pharmaceutical sciences : Biopharmaceutics" ed. by J. SWARBRICK, Lea & Febiger, Philadelphia, 1970, pp.57~99
- 3) SABATH, L. D., J. O. KLEIN & M. FINLAND : Ancillin(2-biphenylpenicillin) : Antibacterial activity and clinical pharmacology. *Am. J. Med. Sci.* 246 : 129~146, 1963
- 4) SCHEINER, J. & W. A. ALTEMEIER : Experimental study of factors inhibiting absorption and effective therapeutic levels of declomycin. *Surg. Gynecol. Obstet.* 114 : 9~14, 1962
- 5) CROUNSE, R. G. : Human pharmacology of griseofulvin : The effect of fat intake on gastrointestinal absorption. *J. Invest. Dermatol.* 37 : 529~533, 1961
- 6) 青山敏信, 井口定男 : 血漿, 尿, 胆汁中の Thiamphenicol ならびに Chloramphenicol のガスクロマトグラフィーによる定量。 *薬剤学* 30 : 15~20, 1969
- 7) 有田隆一, 堀了平, 上杉孝, 片山幸一 : Thiamphenicol の体液中濃度測定法。 *Chemotherapy* 19 : 843~846, 1971
- 8) LODOLA, E. & F. MARCA : Livelli ematici ed eliminazione urinaria e biliare del tiofenicolo nell'uomo in confronto con il cloramfenicolo. *Giorn. Ital. Chemioterap.* 11 : 130~134, 1964
- 9) TRÖGER, J. & M. FRANKE : Über die Einwirkung von schwefliger Säure auf Diazobenzol-sulfat. *Arch. Pharm.* 244 : 307~312, 1906
- 10) JAFFE, J. M., J. L. COLAIZZI & H. BARRY, III : Effects of dietary components on GI absorption of acetaminophen tablets in man. *J. Pharm. Sci.* 60 : 1646~1650, 1971
- 11) 見奈美秀蔵, 宮崎勝巳, 有田隆一ら : 未発表
- 12) UESUGI, T., R. HORI & T. ARITA : Chemical assay of thiamphenicol and chloramphenicol. *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)* 21 : 570~576, 1973
- 13) KUNIN, C. M. & M. FINLAND : Absorption and urinary excretion of chloramphenicol and 2 analogues thiocymetin and U-15,442 in normal men. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 103 : 246~250, 1960
- 14) KOJIMA, S.; R. B. SMITH & J. T. DOLUISIO : Drug absorption V : Influence of food on oral absorption of phenobarbital in rats. *J. Pharm. Sci.* 60 : 1639~1641, 1971

EFFECT OF FOOD ON GASTROINTESTINAL ABSORPTION OF THIAMPHENICOL IN MAN

EIJI OWADA, SHUZABURO SUZUKI and TAKAICHI ARITA

Faculty of Pharmaceutical Sciences, Hokkaido University, Sapporo

In order to clarify the effect of food on gastrointestinal absorption of thiamphenicol(TP), TP capsules were administered to human subjects after fasting overnight or after two types of breakfast (balanced meal or high lipid meal).

The urinary excretion data demonstrated that there were no significant differences in the extent of TP absorption with or without meals, but the presence of food in the gastrointestinal tract significantly decreased initial TP absorption rate and then increased the following absorption rate. Balanced meal showed stronger effect on the absorption pattern than high lipid meal.