

[Jpn. J. Hosp. Pharm.]
 総説
 18(4) 309-323 (1992)]

アンジオテンシン変換酵素阻害薬の血中濃度 および薬理効果に及ぼす食事の影響

清水孝子, 西原カズヨ*, 澤田康文, 伊賀立二
 東京大学医学部附属病院薬剤部†

Influence of Food on the Blood Level and Pharmacological Effect of Angiotensin-converting Enzyme Inhibitor

TAKAKO SHIMIZU, KAZUYO NISHIHARA*, YASUFUMI SAWADA, TATSUJI IGA
 University of Tokyo Hospital, Department of Pharmacy, Faculty of Medicine,
 University of Tokyo†

(Received October 25, 1991)
 (Accepted December 16, 1991)

It has been reported that food ingestion reduces the bioavailability of captopril, an angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor, in both healthy subjects and hypertensive patients, but does not affect markedly its antihypertensive efficacy. Nevertheless, an advice, "captopril should be taken one hour before meals" has been remarked in 'Information for patients' of 'Physicians' Desk Reference' and 'Patient Consultation' of 'USP Dispensing Information 11th edition (1991)'. However, such direction for use is not suitable for keeping the patient medication compliance, because captopril is frequently prescribed with other medicines taken usually after meals in Japan.

Furthermore, the food induced reduction of the bioavailability of cilazapril, delapril and perindopril in nine ACE inhibitors besides captopril has been reported. It is shown that the antihypertensive efficacy of these ACE inhibitors as well as captopril is not affected by food ingestion.

From these findings, in order to improve the patient compliance, we recommend that ACE inhibitor should be taken after meals in the direction for medication.

Keywords—angiotensin-converting enzyme inhibitor; food; blood level; bioavailability; pharmacological effect; direction for medication

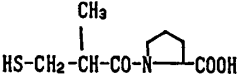
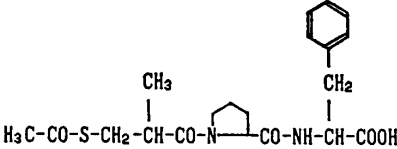
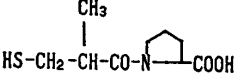
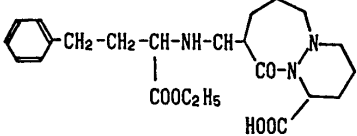
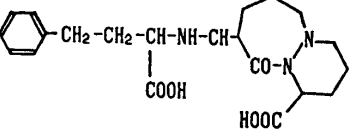
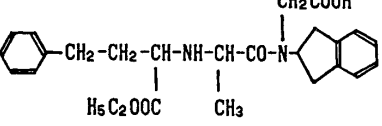
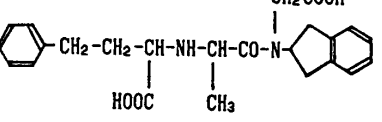
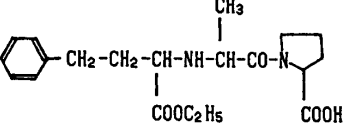
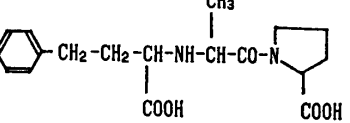
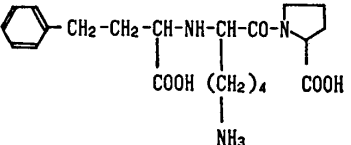
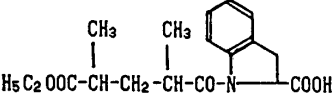
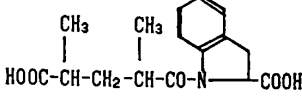
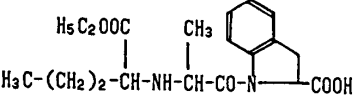
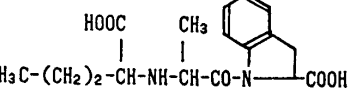
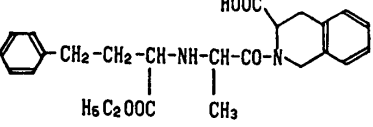
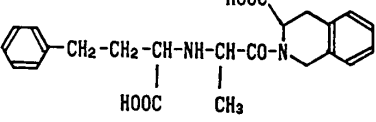
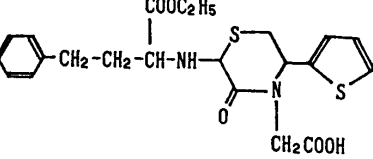
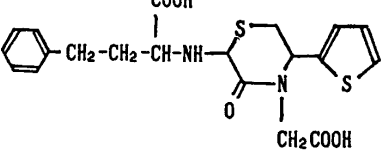
1. はじめに

医薬品の作用発現は、個人間あるいは個人内で変動することが知られている。その要因としては、薬物の体内動態（吸収、分布、代謝、排泄）

† 東京都文京区本郷7丁目3-1; 3-1, Hongo 7-cho-me, Bunkyo-ku, Tokyo, 113 Japan

の変動と標的部位での感受性の違いによるものとに分けることができる。特に前者のうち吸収過程における変動は、服薬上極めて重要な要因の一つである。薬物の吸収量や吸収速度は、投与前後に摂取される食事や嗜好品によって影響される場合が多い。服用した薬物の吸収に及ぼす食事の影響は、吸収量あるいは吸収速度の増加あるいは逆に

表 1. 体内動態と薬理効果に及ぼす食物摂取の影響について報告されているアンジオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害薬およびその活性代謝物の構造式

ACE阻害薬の一般名	構造式	活性代謝物名	構造式
カプトプリル		—	—
アラセプリル		カプトプリル	
シラザプリル		シラザプリラート	
デラプリル		ジカルボン酸体	
エナラプリル		エナラプリラート	
リシノプリル		—	—
Pentopril		Pentoprilat	
Perindopril		Perindoprilat	
Quinapril		Quinaprilat	
Temocapril		ジカルボン酸体	

低下をきたし、薬効を変化させて治療を困難にさせることがある。その反面、食事時間に関連して食前、食後のように1日の中の決まった時間に服薬することは怠薬を防止するには有効である¹⁾。したがって、患者への服薬指示においては、服薬不履行 (non-compliance: ノンコンプライアンス) の改善はもちろん、食事と服薬時間との関係を明らかにすることが重要である。

本稿では血圧降下薬であるカプトプリルを中心にアンジオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害薬の血中濃度、バイオアベイラビリティおよび降圧作用に及ぼす食事の影響を解析し服薬上の問題点をまとめることを試みる。体内動態と薬理効果に及ぼす食事の影響について報告されている ACE 阻害薬およびその活性代謝物の構造式を表1に示す。

2. 健康成人におけるカプトプリルの血中濃度と降圧作用に及ぼす食事の効果

カプトプリルの吸収に及ぼす食事の影響については、健康成人においてカプトプリル (錠剤) を食直後に服用すると、その尿および糞中への排泄から得られる吸収率および血中濃度曲線下面積 (AUC) から得られるバイオアベイラビリティが、絶食後でかつ食事の4時間前の服用に比べ30-40%減少するという Singhvi らの報告が最初

である (図1, 表2)²⁾。また、最高濃度到達時間 (T_{max}) は食物摂取により約2倍に遅延することが示されている。

これらの原因としては、食物中の成分がカプトプリル (分子中に SH 基を有している) と S-S 結合体を作るために吸収が阻害される、あるいは胃内の pH 上昇によりカプトプリルがイオン化して吸収速度や吸収率が低下することなどが考えられている。しかし、詳細はいまだ不明である。また、食物摂取により一般に胃内容物排出速度は遅くなり胃内滞留時間が延長するため、食物の存在がカプトプリルの吸収速度に影響を与えているとも考えられる。

また Mantyla らは、カプトプリルのバイオアベイラビリティと降圧効果に及ぼす食物摂取の影響について検討を加えている³⁾。図2に示すように、空腹時で食事の3時間前に比べ、食直後にカプトプリルの錠剤を服用した場合、服用後1時間までのカプトプリル血中濃度に著しい低下が見られる。しかし服用1時間以後は時間が経つにつれて濃度差は殆どなくなる。AUC 及び尿中排泄率は、食前3時間に比べて食直後に服用した時には55%減少する。また T_{max} は、食前3時間に比べて食直後に服用すると約3倍に遅延することが示されている (表2)。カプトプリルは図2に示した

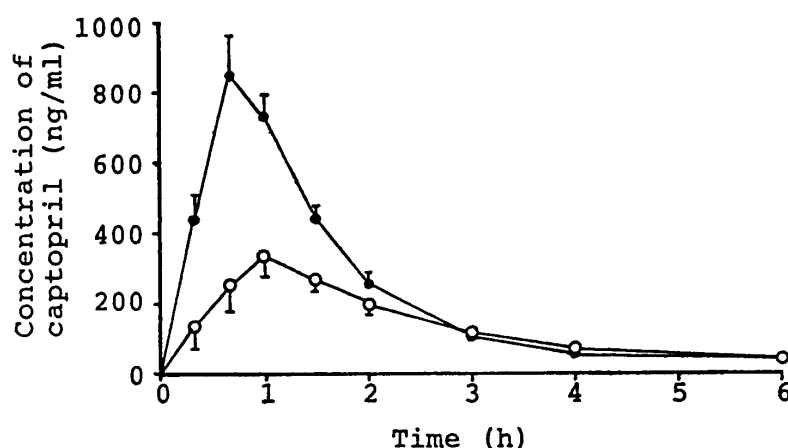


図1. 健康成人に¹⁴C-カプトプリルの錠剤100mgを単回投与した後の血液中未変化体濃度 (平均±S.E.M.) の時間推移 (n=12)

(文献2から転載)

- : 8時間絶食して食前4時間に服用
- : 食直後に服用

表 2. 健康成人にカプトプリルを一回投与した場合の薬物動態パラメータ (平均値) と効果に及ぼす食物摂取の影響²⁻⁴⁾

投与量 (mg/回)	服用方法	C _{max} (ug/ml)	T _{max} (h)	AUC (ug·h/ml)	Ue (%)	平均血圧(mmHg) 降圧度	文献
100	空腹時 (食前4h)	0.93	0.78	1.32 (0→6h)	38 (0→24h)	— —	2
	食直後	0.43	1.3	0.76 (0→6h)	25 (0→24h)	— —	
50	空腹時 (食前3h)	0.701	0.5	0.782 (0→∞)	34 (0→12h)	— -11 (0→1h)	3
	食直後	0.140	1.5	0.344 (0→∞)	16 (0→12h)	— -9 (0→2h)	
100	空腹時 (A群)	0.65	0.8	0.989 (0→12h)	20-25 (0→12h)	— —	4
	食前1h (B群)	0.75	0.7	1.037 (0→12h)	20-25 (0→12h)	— —	
	食前15min (C群)	0.52	0.7	0.762 (0→12h)	20-25 (0→12h)	— —	
	食後2h (D群)	0.45	1.3	0.752 (0→12h)	20-25 (0→12h)	— —	

T_{max}: 最高濃度到達時間, AUC: 血中濃度曲線下面積, Ue: 尿中排泄率

ように制酸剤の併用によって、バイオアベイラビリティが低下することも報告されている。さらに、薬理効果として脈拍と血圧に及ぼす食事の効果も検討されている³⁾。食物摂取時には拡張期血圧、心拍数には影響が見られないが、収縮期血圧の最大低下作用の著しい減弱が投与後30分において見られている。しかし服用1時間以降においては差は殆ど見られなくなる(図2)。食事による一過性の薬理作用の減弱は、カプトプリルの血中濃度の大きな低下に起因すると考えられる。

さらに Williams らは、カプトプリルのバイオアベイラビリティに及ぼす食物摂取時間の影響について検討を加えている⁴⁾。被験者を4群、8時間絶食後に薬物を服用した群(A群)、食前1時間に服用した群(B群)、食前15分に服用した群(C群)、食後2時間に服用した群(D群)に分けて検討されている。表1に示すようにA群とB群ではいずれのパラメータ値にも差は見られていない。

しかし、A群に比べてC群のT_{max}に差はないが、C群のC_{max}とAUCは有意に低下していることが示されている。またA群に比べてD群のC_{max}は著しく低下し、T_{max}は遅延し、AUCも低下している。ここでA群、B群は絶食(空腹)状態の服用に相当するであろう。C群はT_{max}が遅延していないことを除いて、いわゆる食後、食直後服用と同様の血中濃度推移を示すと考えられる。また、D群はいわゆる食間服用ということになるが、絶食状態に比べてC群と同様にC_{max}およびAUCの有意な減少、すなわちバイオアベイラビリティの減少が見られることから、一般的にいわれている“食間は空腹時に相当する”という考え方はカプトプリルではあてはまらないことになる。

以上の知見から、胃内にカプトプリルと食物が同時に存在する場合(食前15分から食間まで)は、存在しない場合(長時間空腹状態)に比較し

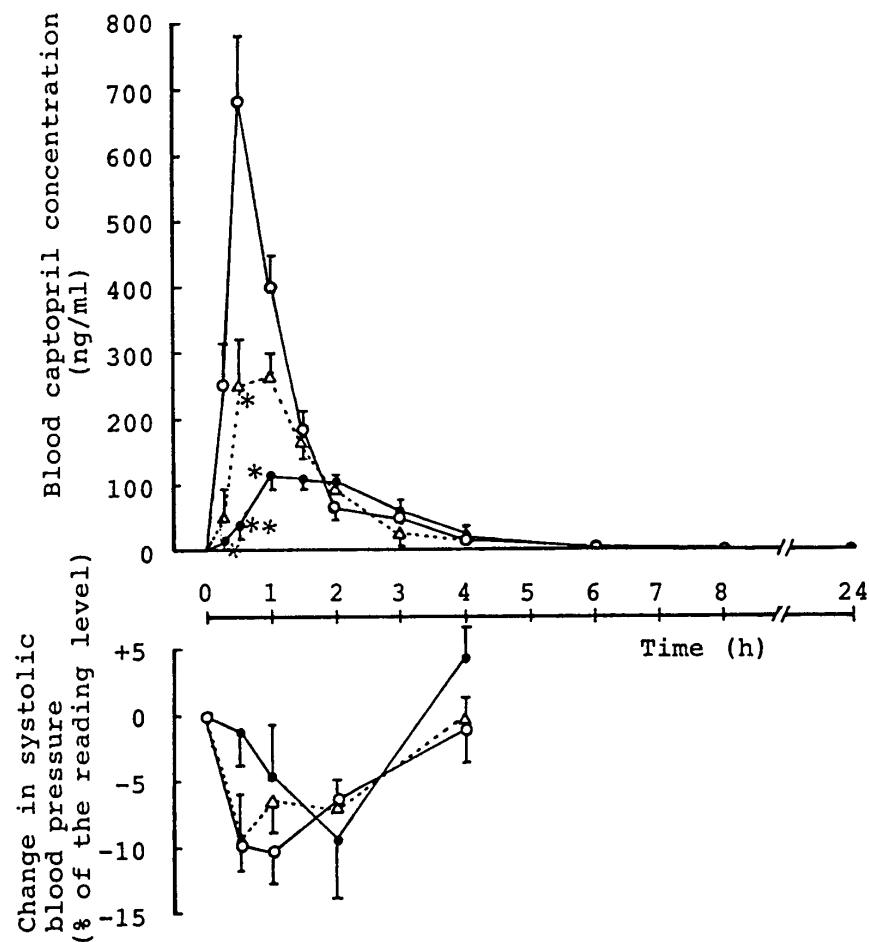


図 2. 健康成人においてカプトプリル 50mg を錠剤で単回服用後の血液中カプトプリル濃度 (平均 $\pm$ S. E. M.) と収縮期血圧 (平均 $\pm$ S. E. M.) 低下の時間推移

(文献 3 から転載)

—○—: 11時間絶食して食前 3 時間に服用

…△…: 制酸剤 ($\text{Al}(\text{OH})_3$, MgCO_3 , $\text{Mg}(\text{OH})_2$ など) 服用の 15 分後に服用

—●—: 朝食 (440 kcal : 20g のタンパク質, 17g の脂肪, 50g の炭水化物) 摂取直後に服用

* : 有意差あり ($p < 0.05$)

** : 有意差あり ($p < 0.01$)

て AUC や $C_{\max}$ が 25—80% 低下するといえよう。

3. 高血圧症患者におけるカプトプリルの血中濃度と降圧作用に及ぼす食事の効果

高血圧症患者を対象にしたカプトプリルの吸収および薬理効果に及ぼす食事の影響は, 1983 年の Izumi らによる報告が最初である⁵⁾。10 例の高血

圧症患者を対象にして単回服用後の血中濃度と薬理効果を検討している。カプトプリル 25mg を食間(食後 2 時間)と食後(朝食後 30 分)に服用した場合, カプトプリルの血中濃度は一時的に食間で高値を示したが, その他の時間帯では有意な差が見られていない。また表 3 に示したように $T_{\max}$, AUC 及び平均血圧, 血清中 ACE 活性, 血漿中アルドステロン値, 血漿中レニン活性など薬理効

表 3. 本態性高血圧症患者にカプトプリルを投与した場合の薬物動態パラメータ (平均値) と効果に及ぼす食物摂取の影響⁵⁻⁸⁾

投与量 (ng/回)	服用方法 (回/日)	C _{max} (ug/ml)	T _{max} (h)	AUC (ug·h/ml)	Ue (%)	平均血圧(mmHg) 降圧度	ACE活性 (mmol/ml/h)	アルドステロン値 (ng%)	レニン活性 (ng/ml/h)	文献			
単 回 投 与	25	食後30min	0.121	1.7	0.229 (0→3h)	—	129→106 (0→1.5h)	-23	38→19 (0→3h)	68→55 (0→1.5h)	2.8→6.2 (0→1.5h)	5	
	25	食後2h	0.170	3.0	0.293 (0→1.5h)	—	123→107 (0→2h)	-16	39→21 (0→2h)	72→62 (0→1.5h)	3.6→8.8 (0→1.5h)		
	25	食前3h	—	—	—	—	122→108 (0→1.5h)	-14	100→3 (0→2h)	11→8.7 (0→2h)	1.0→1.9 (0→2h)	6	
	25	食直後	—	—	—	—	124→104 (0→1.5h)	-20	100→14 (0→2h)	11.6→8.7 (0→2h)	1.6→3.1 (0→2h)		
	50	食直後	—	—	—	—	124→99 (0→1h)	-25	100→9 (0→2h)	11.6→7.6 (0→2h)	1.6→3.3 (0→2h)		
	25	食前3.5h	0.739	1.3	*	57	127→105 (0→1.3h)	-22	—	—	—	7	
	25	食前1h	0.816	1.7	0.873 (0→2h)	—	123→103 (0→2h)	-20	**	—	—	8	
	25	食事と 同 時	0.478	2.0	0.437 (0→2h)	—	120→107 (0→2h)	-13	**	—	—		
	連 続 投 与	25	2,3-12ヶ月 食前1h	—	—	—	—	128→107 (0→2h)	-21	100→49 (0→2h)	11→13 (0→2h)	1→5.6 (0→2h)	6
		25	2,3-12ヶ月 食直後	—	—	—	—	128→107 (0→2h)	-21	100→57 (0→2h)	11.6→13 (0→2h)	1.6→5.9 (0→2h)	
25		3,約1ヶ月 食前または 食後1h	0.630	1.0	*	—	114→103 (0→1h)	-11	—	—	—	7	
25		3,約1ヶ月 食事と同時	0.326	1.5	*	—	114→98 (0→1.3h)	-16	—	—	—		

T_{max}: 最高濃度到達時間, AUC: 血中濃度曲線下面積, Ue: 尿中排泄率

*または**: それぞれの服用法での数値は示されていないが、有意差なしと報告されている

果にも有意な差は見られていない。一般的にいわれている食間においても食後服用と同様の AUC が得られていることは、先に述べた Williams らの報告⁴⁾ とよく一致しているといえよう。

また, Salvetti らは、カプトプリルの効果に対する食事の影響について、本態性高血圧症(軽症—重症)患者を対象にして、単回服用時と長期服用時に検討している⁶⁾。カプトプリルの単回服用による薬理効果は、プラセボ服用時と比較して平均血圧及び血清中 ACE 活性、血漿中アルドステ

ロン値が有意に低下し、血漿中レニン活性は高くなるが、1 夜絶食して食事の 3 時間前に投与した場合と食直後に投与した場合でその効果の程度に差は見られていない。また、投与量を 2 倍 (25—50mg) にしても効果は変わらなかった。この傾向は食前 1 時間と食直後の長期服用 (3—12 カ月・50mg 分 2) 後でも同様な結果が得られている (表 3)。

Ohman らは 9 名の本態性高血圧症患者について、約 1 カ月の長期服用におけるカプトプリルの

血漿中濃度と薬理効果に対する食事の影響を検討している⁷⁾。すなわち、25mg のカプトプリルを錠剤で1日3回食事と共に服用した場合と、食事の1時間前あるいは後の服用を続けて1カ月後の朝、空腹時で食事の3.5時間前に服用した場合との比較である。食事と共に服用した場合は食前3.5時間に服用した場合に比べて T_{max} は約30分遅延するが、AUC および血圧の降下度については有意な差は見られていない。同時に空腹時に単回服用した場合の血漿中濃度および効果も、長期服用した場合に比べて有意な差は見られていない(表3)。

さらに、Muller らは、単回服用時におけるカプトプリルの血漿中濃度と薬理効果に対する食事の影響について18名の軽症～中等症の本態性高血圧症患者(拡張期血圧が95—115mmHgで、他に併発症がない)を対象として検討している⁸⁾。2週間プラセボを服用した後、カプトプリルの錠剤25mg を朝食1時間前に服用したとき(空腹時)と朝食と同時に服用したときでは、 T_{max} はあまり変わらないが食物摂取により C_{max} および AUC は約50%減少している(表3)。一方、血圧および血漿中の ACE 活性、アンジオテンシンⅡ濃度は、プラセボ服用に比べてカプトプリルの服用によりいずれも著しく低下したが、食事による影響は認められていない。

以上の知見から、高血圧症患者においても食物が胃内に存在する場合(食後から食間まで)、食事の1時間以上前(空腹時)の服用に比べて健康成人と同様に血中あるいは血漿中のカプトプリル濃度が低くなることは明らかである。しかし、薬理効果においては単回および長期服用のいずれにおいても食事による影響は殆どないといってよいであろう。その理由としては次のことが考えられている。カプトプリルの用量-作用曲線はゆるやかで^{9,10)}、健康成人でのアンジオテンシンⅠの昇圧反応は10mg の投与量でも20mg の投与量と同じ程度に阻害されるが、その作用持続時間が短い¹¹⁾ことが知られている。このことから、Salveti らは彼らが試験したカプトプリル25mg 投与での降圧効果は、食物摂取によりバイオアベイラビリティ

ィが減少しても効果の持続時間が短くなるだけで、その程度は変わらなかったであろうと述べている⁶⁾。さらに、1日2回投与することによって持続時間が短縮されても、临床上は十分な持続時間が維持されているとも述べている⁶⁾。そこで後でも述べるように、患者の服薬不履行を避けるためには食後服用がよいと考える。さらに、種々の理由から朝食を摂らないことがあるが、血中カプトプリル濃度の急激な上昇に伴う急激でかつ、過度の血圧低下を避けるためにも朝食はきっちりと摂って、食後に服用することが望ましいと考える。

現在、カプトプリル(カプトプリル、三共)は1日3回投与が勧められているが、その不便さを改善するために持効性製剤(カプトリル-R、三共)が市販されている。カプトプリルの普通錠と持効性製剤のバイオアベイラビリティの比較は、高血圧症患者において検討されている。食後に服用した場合、普通錠の T_{max} が 1.4 ± 0.14 (平均 $\pm$ SD) h であるのに対して持効性製剤では 3.8 ± 0.36 h に遅延するが、血漿中濃度の AUC から求めたバイオアベイラビリティおよび8時間までの尿中排泄率には有意差が認められない¹²⁾。さらに、その降圧効果については両製剤に有意差は認められないが、降圧効果の持続性では、持効性製剤が明らかに優れていると報告されている¹²⁾。現在この製剤におけるカプトプリルのバイオアベイラビリティに及ぼす食事の影響を検討した報告はないので、今後検討が必要であろう。

4. その他の ACE 阻害薬と食事との関係

カプトプリル以外に国内で市販されている ACE 阻害薬としては、アラセプリル(セタプリル、大日本)、シラザプリル(インヒベース、日本ロシュ)、デラプリル(アデカット、武田)、エナラプリル(レニベース、万有)、リシノプリル(ロンゲス、塩野義およびゼストリル、アイシーアイファーマ)があり、その他国内および国外で多数の ACE 阻害薬が開発中である。それらの中の9種類の ACE 阻害薬で、バイオアベイラビリティに及ぼす食事の影響が検討されている。

表 4. アンジオテンシン変換酵素阻害薬の吸収に及ぼす食事の影響⁹⁻¹⁷⁾

一般名 (活性代謝物)	投与量 (mg)	C _{max}	T _{max}	AUC	Ue	平均 血圧	最大ACE 阻害%	文献
アラセプリル (Captopril)	50	→	↑	→	→	→	—	13,14
シラザプリル (Cilazaprilat)	5	↓	↑	↓ 14%	→	—	↓	15
デラプリル (Diacid, CV-3317-COOH)	60*	↓	↑	↓ 30% ↓ 16%	→	—	—	16
エナラプリル (Enalaprilat)	40**	→	→	→	→	—	—	17
リシノプリル	40	→	→	→	→	→	—	19
Pentopril (Diacid, CGS 13934)	125	→	↑	→	—	—	—	21
Perindopril (Perindoprilat)	4***	→	→	↓ 35% ↓ 18%	—	—	↓	22
Quinapril (Quinaprilat)	40	→	→	→	→	—	—	23
Temocapril (Diacid)	2.5*	→	↑	→	→	—	→	26

C_{max}: 最高濃度, T_{max}: 最高濃度到達時間, AUC: 血漿中濃度曲線下面積,
Ue: 尿中排泄率,

→: 変化なし, ↑: 延長, ↓: 低下, —: データなし

* 塩酸塩としての投与量

** マレイン酸塩としての投与量

*** tert-ブチルアミン塩としての投与量

表 4 に, 健康成人について検討された ACE 阻害薬の吸収および降圧効果に及ぼす食事の影響について示した. 表中の薬物は, リシノプリルを除いてすべてプロドラッグとして投与されている. そこでそれぞれの薬物についての詳細を以下に述べる.

アラセプリル^{13,14)}: アラセプリルは, 体内でカプトプリルに代謝されて薬理活性を発揮する. 7 名の健康成人に 50mg のアラセプリルを 1 週間の

間隔をおいて, 一夜絶食して食事の 4 時間前と朝食後にそれぞれ 1 回経口投与して, 血漿中濃度および尿中濃度を測定することによって, バイオアベイラビリティに及ぼす食事の影響が検討されている. 未変化カプトプリルの C_{max} はそれぞれ 266±53 と 247±41 ng/ml (平均±SD), その T_{max} は 1.0±0.2 と 1.9±0.1h であり, 食事により T_{max} が有意に遅延する. 24 時間までの AUC は 807±41 と 746±77 ng·h/ml で, 食事による

影響は認められない。総カプトプリルの C_{max} はそれぞれ 764 ± 73 と $753 \pm 92 \text{ ng/ml}$ (平均 $\pm$ SD), その T_{max} は 1.6 ± 0.4 と $2.0 \pm 0.2 \text{ h}$ であり, 食事によりいずれも影響されない。24時間までの血漿中濃度の AUC は 3702 ± 384 と $3780 \pm 251 \text{ ng} \cdot \text{h/ml}$ で, 尿中総カプトプリルの回収率は, それぞれ投与量の59%と54%であり食事摂取により影響されない。また, 薬物投与前に比べて薬物投与後の平均血圧が最も低下する時間は, 絶食時および食後投与のいずれも3時間後であり, その差はそれぞれ 7.7 mmHg および 9.6 mmHg で食事により影響されない。脈拍数は絶食時および食後投与のいずれにおいても徐々に上昇したが, 空腹時と食後投与による差は見られていない。

以上の知見から, アラセプリルはカプトプリルと異なり, 食後に投与しても吸収される速が遅くなるだけで, 吸収率は変わらないことが明らかである。この理由について Onoyama らは, アラセプリルの特性によるもので, 吸収された後に血中でカプトプリルに変換されるためであると述べている^{13,14)}。すなわち, アラセプリルはカプトプ

プリルの SH 基の H がアセチル基になったもので, 食物中の成分と S-S 結合体を作りにくいことが考えられる。このように, アラセプリルのバイオアベイラビリティおよび降圧効果は, 食事の影響を受けないことから食事に関係なく服用してよいであろう。

シラザプリル¹⁵⁾: シラザプリルは体内で活性代謝物シラザプリラートになり薬理活性を発揮する。16名の健康成人に 5 mg のシラザプリルを2週間の間隔をおいて, カプセルで1夜絶食して食事の4時間前と朝食後に1回経口投与して, シラザプリラートの血漿中および尿中濃度を測定することにより検討されている。空腹時および食後投与での平均 C_{max} はそれぞれ 83.4 と 59.3 ng/ml , AUC は 398 と $343 \text{ ng} \cdot \text{h/ml}$ であり, 食事によりいずれも有意に低下する(図3)。また, T_{max} は 1.7 と 2.8 h で有意に遅延する。しかし, シラザプリラートの72時間までの尿中回収率はいずれの投与時でも投与量の52%である。ACE 活性阻害の開始時間は食物摂取により約30分の遅れがみられ, ACE 活性最大阻害の程度は小さく, その到

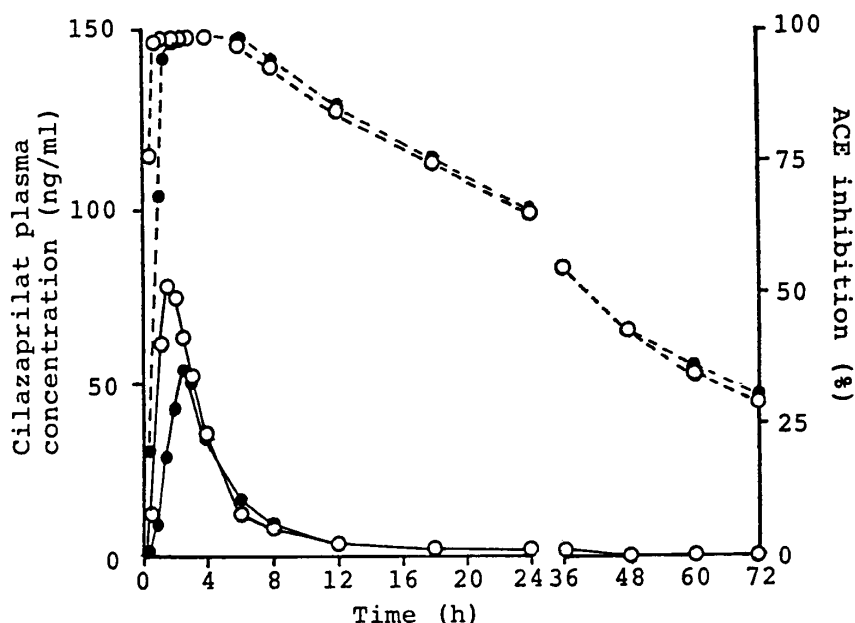


図3. 健康成人に絶食時(○)と食直後(●)にシラザプリルを 5 mg カプセルで単回経口投与した後の活性代謝物シラザプリラートの平均血漿中濃度(—)とアンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害%(---)の時間推移
(文献15から転載)

達時間も有意に遅延した。しかし、ACE 活性最大阻害効果の持続時間は、いずれも7時間で有意差はみられなかった(図3)。

Massarella は、ACE 活性最大阻害の程度およびその到達時間の遅延における有意差は、データの変動が小さいことに依存しており、この差が臨床的な降圧効果に有意差をもたらすものではないと述べている。このことから、シラザプリルの食物摂取によるバイオアベイラビリティの低下は、血圧降下に殆ど影響を与えないので、食事に関係なく投与してもよいと述べている¹⁵⁾。

デラプリル¹⁶⁾：デラプリルは、体内で活性代謝物のジカルボン酸体になり薬理活性を発揮する。3名の健康成人に60mgの塩酸デラプリルを錠剤で1週間の間隔をおいて、1夜絶食時と朝食後に1回経口投与して、ジカルボン酸体の血漿中および尿中濃度を測定することにより検討されている。絶食時および食後投与での C_{max} はそれぞれ約1280と1100ng/ml, 8時間までのAUCは3159と2158ng・h/mlであり、食物摂取により有意に(30%)低下する。また、 T_{max} はそれぞれ約1.0と1.7hで食物摂取により遅延する。さらに、24時間までの尿中総排泄率は投与量の31.2%と26.3%であり、食事により16%減少する。しかし、血圧降下については影響が見られていない。

荻原らは、3—60mgのデラプリルを単回投与した時の血圧は投与1時間後から6時間後まで有意に低下し、用量依存性は認められないと報告している¹⁶⁾。このことから、検討された投与量を食後投与してバイオアベイラビリティが低下しても、血圧降下に影響がみられないであろうことが推察される。デラプリルは食後投与によっても降圧効果に影響がみられないことから、彼らは臨床での服用のし易さから食後投与を勧めている¹⁶⁾。

エナラプリル¹⁷⁾：エナラプリルは、体内で活性代謝物エナラプリラートになり薬理活性を発揮する。12名の健康成人に40mgのマレイン酸エナラプリルを錠剤で1週間の間隔をおいて、1夜絶食して食事の4時間前と食直後に1回経口投与して、活性代謝物エナラプリラートの血漿中および尿中濃度を測定することにより検討されている。

空腹時および食直後投与での C_{max} はそれぞれ154±39(平均±SD)と147±36ng/ml, T_{max} は3.3±0.5と3.4±0.5h, AUCは1209±203と1173±212ng・h/mlであり、食物摂取により影響されない。また、エナラプリラートの48時間までの尿中回収率もそれぞれ投与量の30.5±7.5と31.6±8.8%であり、食事による影響は見られない。

Swansonらの上記の報告¹⁷⁾では、ACE 活性などについて検討されていないが、同じ投与量のエナラプリルを投与した場合、エナラプリラートの血清中濃度が14ng/ml以上で血清中ACE活性を90%阻害することがすでに報告されている¹⁸⁾。上記の試験では、少なくとも16時間その濃度が維持されている¹⁷⁾。これらの結果から、エナラプリルは食事に関係なく投与してもよいが、臨床上の服用を考慮すると食後投与でよいであろう。

リシノプリル¹⁹⁾：18名の健康成人に20mgのリシノプリルを錠剤で2週間の間隔をおいて、1夜絶食して食事の4時間前と食直後に1回経口投与して、リシノプリルの血漿中および尿中濃度を測定することにより検討されている。空腹時および食直後投与での C_{max} はそれぞれ86±48(平均±SD)と69±19ng/ml, T_{max} は6.2±1.1と6.8±1.0h, 120時間までのAUCは1231±620と1029±254ng・h/mlであり、食物摂取により影響されない。また、リシノプリルの120時間までの尿中回収率もそれぞれ投与量の27.2±15.4と25.7±10.0%であり、影響は見られていない。しかし、リシノプリル投与前に比べて収縮期血圧の最大低下時間は、絶食時と食後投与のいずれも6時間後であるが、その降圧度はそれぞれ-54±10と-68±10mmHgであり、空腹時投与の方がより低下した。しかし、平均血圧は有意差がなかった。

リシノプリルは、10ng/ml以上の濃度で最大ACE活性阻害効果および最大降圧効果が得られると報告されている²⁰⁾。食事の影響を検討した20mgの投与量では、少なくとも24時間その濃度が維持されている¹⁹⁾。これらのことも併せてリシノプリルは食事に関係なく投与してよいが、服薬の便利さを考慮すると食後投与が望ましい。

Pentopril²¹⁾：Pentopril は、体内で活性代謝

物ジカルボン酸体, CGS 13934 になり薬理活性を発揮する. 8名の健康成人に125mgのpentoprilをカプセル剤で5日間の間隔をおいて, 1夜絶食時と朝食後の30分以内に1回経口投与して, pentopril およびジカルボン酸体の血漿中濃度を測定することにより検討されている. 絶食時と食後投与での未変化体 pentopril の C_{max} はそれぞれ 1580 ± 210 (平均 $\pm$ SE) と 1310 ± 300 ng/ml, AUC は 2220 ± 100 と 2420 ± 110 ng $\cdot$ h/ml であり, 食物摂取により AUC は増大する傾向が見られる. しかし, T_{max} は 0.67 と 1.5h で食後投与では遅延する. 活性代謝物ジカルボン酸の C_{max} はそれぞれ 420 ± 60 (平均 $\pm$ SE) と 370 ± 190 ng/ml, AUC は 1800 ± 170 と 1620 ± 180 ng $\cdot$ h/ml であり, 吸収に及ぼす食事の影響は見られない. しかし, T_{max} は 2.0 と 3.5h で, ジカルボン酸体の血漿中への出現時間は 0.33 と 1.0h であり, 食事により有意に遅延する.

Rakhit らは, 未変化 pentopril と代謝物の T_{max} がいずれも遅延することから, pentopril は食物の存在により物理的に吸収される速さが遅くなるのであろうと考察している²¹⁾. しかし, 吸収率が変わらないことから, 臨床上吸収の遅れは重要でないと述べている²¹⁾.

Perindopril²²⁾: Perindopril は, 体内で活性代謝物 perindoprilat になり薬理活性を発揮する. 12名の健康成人に2週間以上の間隔をおいて, 4mg の perindopril (tert-ブチルアミン塩として) を1夜絶食して食事の3時間前と朝食中に1回経口投与して, 血漿中および尿中濃度を測定することにより検討されている. その未変化体, 活性代謝物 perindoprilat およびそのグルクロン酸抱合体の血清中濃度を図4に示す. 絶食時と食事中投与での perindopril の C_{max} はそれぞれ 64.2 ± 25.3 (平均 $\pm$ SD) と 52.4 ± 14.8 ng/ml, T_{max} は 0.9 ± 0.3 と 1.1 ± 0.6 h, AUC は 121 ± 53 と 108 ± 37 ng $\cdot$ h/ml であり, 96時間までの尿中回収率は投与量の 10 ± 3 と $11 \pm 10\%$ であり, 食事による有意な変化はない. 一方, 活性代謝物 perindoprilat の C_{max} はそれぞれ 4.7 ± 1.6 と 3.6 ± 1.5 ng/ml, T_{max} は 3.6 ± 2.2 と 3.9

± 2.5 h で食事による影響は見られていないが, 薬物投与8時間までの AUC は 52 ± 22 と 29 ± 17 ng $\cdot$ h/ml であり, 96時間までの尿中回収率も 19 ± 7 と $13 \pm 4\%$ であり, 食物摂取により有意に低下する. しかしながら, perindoprilat グルクロン酸抱合体をも含む尿中総排泄率は, それぞれ投与量の 39 ± 11 と $33 \pm 15\%$ であり差はみられない. このように活性代謝物のバイオアベイラビリティは食事の影響を受けて35%も低下するが, 最大阻害効果到達時間8時間での血漿中 ACE 活性阻害は 77.0 ± 6.0 と $65.6 \pm 8.8\%$ であり, 食事によりいくらか低下し, ACE 活性阻害率の AUC から求めた比は85%であり, 15%しか低下しないことが報告されている.

Perindopril および代謝物の尿中総排泄率が食物摂取により影響されないにも関わらず, 活性代謝物である perindoprilat のバイオアベイラビリティが低下することから, Lecocq らは食物摂取により perindopril から perindoprilat への生成過程(加水分解過程)が抑制されるのではないかと考えている²²⁾. さらに, ACE 阻害薬の中で加水分解されて活性代謝物が生成されるエナラプリル¹⁷⁾, pentopril²¹⁾, quinapril²³⁾は食事によるバイオアベイラビリティの影響がないことから, 食物により活性が抑制される perindopril に特異的な加水分解酵素の存在が考えられると述べている. この証明は今後の課題である. また, 降圧効果に関連するのは, 血漿中の ACE 活性阻害よりも組織中の ACE 活性阻害の方であることが報告されている^{24,25)}ことから, 食事による血漿中 ACE 活性阻害率の AUC が15%低下したとしても, それがそのまま降圧効果を表しているとは考えられないとも述べている¹⁶⁾.

Quinapril²³⁾: Quinapril は, 体内で活性代謝物 quinaprilat になり薬理活性を発揮する. 12名の健康成人に40mgのquinaprilを1週間の間隔をおいて, 1夜絶食後で食事の4時間前と朝食後に1回経口投与して, 血漿中および尿中濃度を測定することにより検討されている. 食前4時間と食後投与での quinapril の C_{max} はそれぞれ 351 (平均) と 272 ng/ml, AUC は 430 と 384 ng $\cdot$

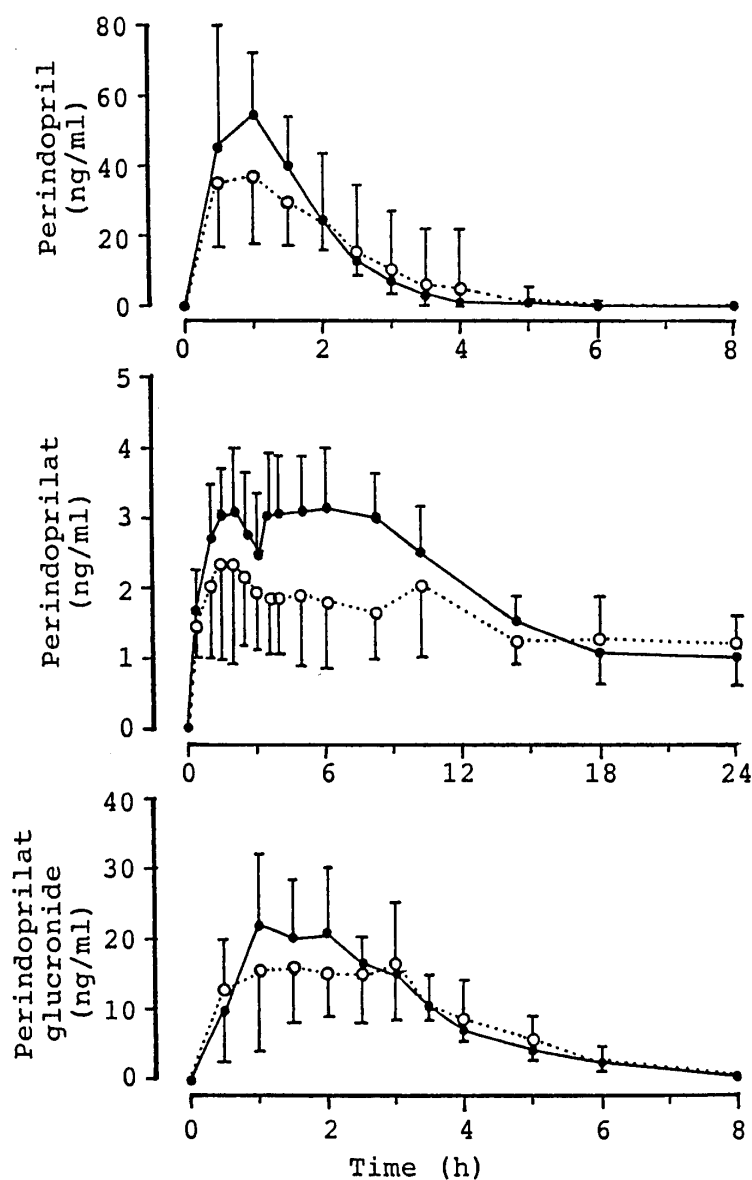


図 4. 健康成人に perindopril の tert-butylamine 塩 4mg を絶食時 (●) および食事中 (○) に単回投与した後の perindopril, perindoprilat および perindoprilat glucuronide の血清中濃度 (平均±SD) 推移
(文献22から転載)

h/ml, 48時間までの尿中回収率は投与量の3.68と4.05%であり, 食事による有意な変化は見られないが, T_{max} のみ0.67と1.01hであり食物摂取により有意に遅延する. 一方, quinaprilat の C_{max} はそれぞれ1431と1381ng/ml, AUCは5345と5454ng・h/mlであり, 48時間までの尿中回収率は26.3と27.3%であり, 食事により影響されないが, T_{max} は1.46と1.88hで食事により有意に延長する.

Quinapril は, 食物の存在により吸収される速さが遅くなるが吸収率は変わらないので, 30分の吸収の遅れは臨床上是差し支えないであろうと Ferry らは述べている²³⁾.

Temocapril²⁶⁾: 現在, わが国で治験中である temocapril は, 体内で活性代謝物ジカルボン酸体になり薬理活性を発揮する. 6名の健康成人に2.5mgの塩酸 temocaprilを1週間の間隔をおいて, 1夜絶食して食事の4時間前と朝食後に1回

経口投与して、ジカルボン酸体の血漿中および尿中濃度を測定することにより検討されている。空腹時および食後投与での C_{max} はそれぞれ 68.5 ± 8.7 (平均 $\pm$ SE) と 47.3 ± 4.8 ng/ml, 24時間までの AUC は 303.0 ± 20.2 と 273.3 ± 18.3 ng·h/ml, 24時間までの尿中排泄率は投与量の 29.2% と 24.3% であり, 食物摂取により有意な差は見られない。しかし, T_{max} は 1.5 ± 0.3 と 2.8 ± 0.5 h であり食後投与では有意に遅延する。同様に ACE 活性最大阻害到達時間は, 空腹時の 1 h に比べ食後投与では 4 h と遅れが見られるが, 持続時間は殆ど変わらず, ACE 活性阻害率の AUC はそれぞれ 2536 と 2467% · h であり有意差は見られない。また, 空腹時投与と食後投与での血圧降下の推移を比較しても有意な差は認められない。

Temocapril は食事の影響を受けて吸収される速さが遅くなるが, 吸収率およびバイオアベイラビリティは変わらない。さらに降圧効果も食事の影響を受けないことから, 空腹時あるいは食後投与のどちらでも差し支えない²⁶⁾と報告されている。

以上の知見から, 現在市販されている ACE 阻害薬の中でカプトプリルについてデラプリルも, バイオアベイラビリティに及ぼす食事の影響があるので, 服用時間を考慮する必要があると考えられる。しかし, 降圧効果に対しては食事摂取の影響は少なく, 血漿中薬物濃度の変化が効果にそのまま反映されないようである。

5. 米国の添付文書における ACE 阻害薬の食事に関連した服薬指示

健康成人及び高血圧症患者におけるカプトプリルのバイオアベイラビリティに及ぼす食事の影響について, 米国の添付文書ではどのような注意がなされているであろうか。Physicians' Desk Reference 中のカプトプリル製剤の“Dosage and Administration”においては, “カプトプリルは食事の 1 時間前に服用するように”となっている。また, USP Dispensing Information 11th edition (1991) の服用方法および用法指示においても同様の事柄が記載されている。これは

カプトプリルの血中濃度を高くして, 薬理効果を最大限に引き出そうとすることを意図しているものであろう。その他の ACE 阻害薬, エナラプリルとリシノプリルについては食事による影響はないとして, 規則的な服薬を行うようにとの注意以外に特別な指示はなされていない。

最近, わが国で市販されるようになったシラザプリルは, スイスでも市販されている。スイスの添付文書において服薬と食事との関係については“食物を摂取しても吸収に有意な影響を及ぼさないで, 食前または食事中に服用して良い”となっている。更に, いつも 1 日の同じ時間に服用すべきであるとも記載されている。わが国での添付文書では, これらのことは記載されていない。

6. カプトプリルを含む ACE 阻害薬の服薬コンサルテーション

米国の添付文書による服用方法は, 一般的な服用方法としてあまり現実的ではないと考えられる。なぜならば, 高血圧症などの循環器疾患においてはカプトプリルと他の薬剤を併用服用される場合が極めて多く, 食後服用にするケースが多い。表 5 に, 当院での 1991 年 6 月の入院および外来患者の 1 カ月分の処方せんにおける, カプトプリルと特に降圧剤を中心に他の薬剤との併用状況を示した。

表 5 から判るようにカプトプリル単独処方せん枚数は, 全カプトプリル処方せん枚数中わずかに 3% であった。また, カプトプリルの普通錠では 1 日 3 回服用が推奨されていることから, 職場などで昼食の 1 時間前に服用することは非常に難しい。表 5 のカプトプリルを含む処方せんにおいて, 食事に関連した服用指示がなされている入院および外来処方せん中約 95% は食後と記載されている。したがって, ノンコンプライアンス改善の観点から, 一般的な服薬指示と同じく食後 30 分以内に服用するように指導するのが現実的であろう。そのためにはもちろん, 食後服用が行われることを考慮してカプトプリルの投与計画を行うことが必要である。今ここで, カプトプリルの 1 日 3 回の服用を考えてみよう。既に示した報告から

表 5. 東京大学医学部附属病院における処方せん記載のカプトプリルと他の薬剤との併用状況

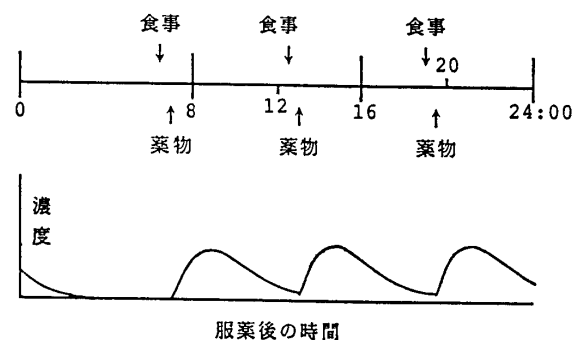
処方内容	処方頻度 (%) *
カプトプリル単独	3. 0
降圧薬以外の薬物だけの併用 (降圧薬)	26. 7
Ca拮抗薬併用 (A)	40. 5
交感神経抑制薬併用 (B)	3. 3
利尿薬併用 (C)	10. 7
A + B 併用	6. 4
A + C 併用	7. 1
B + C 併用	0. 8
A + B + C 併用	1. 5
合計	100. 0

* カプトプリルが処方されている全処方せん枚数を100%とした。
(1991年6月の入院および外来の全処方せんを調査した)

薬が食前(食事の15分前)、食間(食事の2時間後)および食後(食事の30分後)のいずれに投与されても、AUCや C_{max} には大きな差が見られないと考えられる。一方、長期服用においてカプトプリルの血圧に対する作用は、食物の摂取により殆ど影響されないことが Salvetti らにより示されている⁶⁾。これらのことから、食事を規則正しく摂っている限り食後服用で特に問題はないであろう。しかし、患者が朝食をぬいた状況下での朝の服薬は問題が生じるかもしれない。すなわち夕食(午後6—8時と考える)を摂った後、朝(午前7時と考える)まで食事を摂らなかったとすると、約12時間絶食(空腹状態)状態にあったことになる。この状況下で朝服薬されると、既に示したように一時的ではあっても血中濃度の有意な増大と血圧の低下が起こる可能性がある と推測され、場合によっては一過性の副作用が問題になるかもしれない。それを模式化すると図5のようになる。

薬の安定した作用を維持するために服用をきちんと守るように指導することはもちろんであるが、規則正しい食事(一日朝食昼夕3回)を摂ることも重要であり、特に朝食をぬくことのないように指導すべきであろう。

A. 服薬例1



B. 服薬2

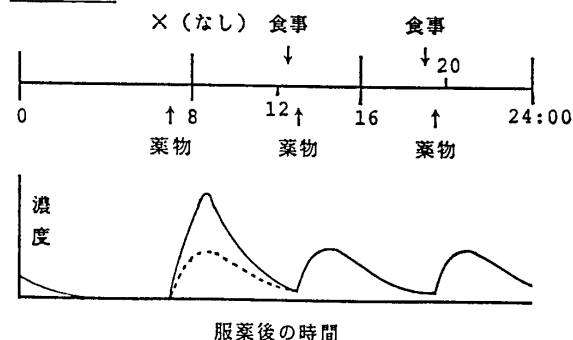


図5. パネルAは朝、昼、夕3回に食事摂取と薬剤の服薬が正しく行われた場合を示す。血中濃度の安定した値が得られている。パネルBは夕食後、次の朝に食事をぬいた状態で薬剤の服薬が行われ、昼間まで食事が摂られなかった場合を示す。空腹状態の朝において血中濃度の増大が示されている。図中の数字は時刻を示す。

以下に、1日3回服用が勧められているカプトプリル普通錠の服薬についての説明のポイントを示そう。

カプトプリルは、食事30分以内に飲むこと。
朝ご飯はきちっと摂り、朝の薬を飲み忘れないようにすること。

引用文献

- 1) P.A. Winstanley and M.L'E. Orme, *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **28**, 621-628 (1989).
- 2) S.M. Singhvi, D.N. McKinstry, J.M. Shaw, D.A. Willard and B.H. Migdalof, *J. Clin. Pharmacol.*, **22**, 135-140 (1982).
- 3) R. Mantyla, P.T. Mannisto, A. Vuorela, S. Sundberg and P. Ottoila, *Inter. J. Clin. Pharmacol. Therap. Toxicol.*, **22**, 626-629 (1984).
- 4) G.M. Williams and A.A. Sugerman, *J. Clin. Pharmacol.*, **22**, 18A (1982).
- 5) Y. Izumi, M. Honda, M. Hatano and Y. Kawahara, *Tohoku J. exp. Med.*, **139**, 279-286 (1983).
- 6) A. Salvetti, R. Pedrinelli, A. Magagna, B. Abdel-Haq, L. Graziadei, S. Taddei and M. Stornello, *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, **7**, S25-S29 (1985).
- 7) K.P. Ohman, B. Kagedal, R. Larsson and B. E. Karlberg, *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, **7** (Suppl. 1), S20-S24 (1985).
- 8) H.-M. Muller, A. Overlack, I. Heck, R. Kolloch and K.O. Stumpe, *J. Hypertension*, **3** (Suppl. 2), S135-S136 (1985).
- 9) P. Lijnen, R. Fagard, J. Staessen, L.J. Verschueren and A. Amery, *Clin. Pharmacol. Ther.*, **25**, 310-315 (1980).
- 10) P. Sassano, R. Pedrinelli, A. Magagna, B. Abdel-Haq and A. Salvetti, *Amer. J. Cardiol.*, **49**, 1574-1576 (1982).
- 11) R.K. Ferguson, G.A. Turini, H.R. Brunner, H. Gavras and D.N. McKinstry, *Lancet*, **I**, 775-778 (1977).
- 12) 塩之入洋, 安田 元, 杉本孝一, 宮川具巳, 高崎 泉, 畝田 進, 瀬底正司, 金子好宏, 臨床医薬, **2**, 827-833 (1986).
- 13) K. Onoyama, H. Hirakata, H. Tsuruda, N. Ohchi, S. Tomooka, K. Motomura, T. Omae, K. Hayashi and M. Fujishima, *Clin. Pharmacol. Ther.*, **38**, 462-468 (1985).
- 14) 小野山薫, 平方秀樹, 木山茂美, 鷲尾昌一, 大里 紳一郎, 林 幸司, 尾前照雄, 藤島正敏, 薬理と治療, **13**, 5801-5815 (1985).
- 15) J.W. Massarella, T.M. DeFeo, A.N. Brown, A. Lin and R.J. Wills, *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **27**, 205S-209S (1989).
- 16) 萩原俊男, 中丸光昭, 檜垣実男, 熊原雄一, 濱野 裕, 南野隆三, 中村允人, 薬理と治療, **11**, 4663-4681 (1983).
- 17) B.N. Swanson, P.H. Vlasses, R.K. Ferguson, P.A. Bergquist, A.E. Till, J.D. Irvin and K. Harris, *J. Pharm. Sci.*, **73**, 1655-1657 (1984).
- 18) R.K. Ferguson, P.H. Vlasses, J.D. Irvin, B. N. Swanson and R.B. Lee, *J. Clin. Pharmacol.*, **22**, 281-289 (1982).
- 19) P. Mojaverian, M.L. Rocci, P.H. Vlasses, C. Hoholick, R.A. Clementi and R.K. Ferguson, *J. Pharm. Sci.*, **75**, 395-397 (1986).
- 20) H.H. Rotmensch, M. Vincent, P.H. Vlasses, B.N. Swanson, J.D. Irvin, M. Hichens, K. E. Harris and R.K. Ferguson, *Fed. Proc.*, **43**, 1333-1335 (1984).
- 21) A. Rakhit, M.E. Hurley, E. Redalieu, G. Kochak, V. Tipnis, J. Coleman and A. Rommel, *J. Clin. Pharmacol.*, **25**, 424-428 (1985).
- 22) B. Lecocq, C. Funck-Brentano, V. Lecocq, A. Ferry, M-E. Gardin, M. Devissaguet and P. Jaillon, *Clin. Pharmacol. Ther.*, **47**, 397-402 (1990).
- 23) J.J. Ferry, A.M. Horvath, A.J. Sedman, J. R. Latts and W.A. Colburn, *J. Clin. Pharmacol.*, **27**, 397-399 (1987).
- 24) T. Unger, D. Ganten, R.E. Lang and B.A. Scholkens, *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, **6**, 872-880 (1984).
- 25) T. Unger, D. Ganten, R.E. Lang and B.A. Scholkens, *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, **7**, 36-41 (1985).
- 26) 中島光好, 植松俊彦, 金丸光隆, 塩谷宏明, 川原 幸則, 臨床医薬, **5**, 1539-1554 (1989).