

新キノロン剤 NY-198の胃腸管吸収に関する研究

—Crossover 法による制酸剤の影響ならびに胃切除患者の吸収における ofloxacin との比較—

宍戸 春美*・松本 慶蔵

長崎大学熱帯医学研究所 内科

永 武 毅

国立療養所川棚病院 呼吸器科

田 淵 純 宏

国立療養所川棚病院 外科

*現：国立療養所東京病院 呼吸器科

新規に開発された新キノロン剤 NY-198について、ofloxacin (OFLX) との crossover 法により、健康成人志願者における乾燥水酸化アルミニウムゲルとの相互作用ならびに胃切除患者における経口投与後の吸収性を検討したので報告する。

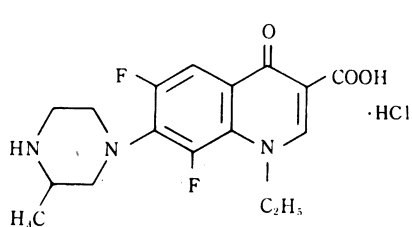
健康成人志願者 6 名における NY-198 の血中濃度は、OFLX の場合と同様に、乾燥水酸化アルミニウムゲルの併用により、明らかな低下が認められた。NY-198 の尿中濃度および尿中排泄率は、OFLX の場合と同様に、乾燥水酸化アルミニウムゲルの併用により、明らかな低下が認められ、血中濃度と同様の傾向を示した。胃切除患者 6 名における OFLX の血中濃度が NY-198 のそれより高く推移する傾向を呈し、個体差はあるが、NY-198, OFLX ともに、健康成人志願者 (乾燥水酸化アルミニウムゲルの非併用時) の場合よりも、血中濃度が高い傾向を示した。

NY-198 の投与は、OFLX の場合と同様に、制酸剤、特にアルミニウム、マグネシウムを含む薬剤との併用をできるだけ避け、胃切除患者に対しては慎重に投与量・投与間隔を設定すべきである。

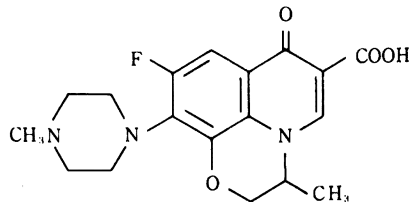
NY-198 は、本邦で新規に開発された新キノロン剤 (new quinolones) のひとつで、広域でかつ強力な抗菌力を有する合成抗菌剤である¹⁾。私共も本剤の呼吸器感染症における基礎的・臨床的研究を行ない、臨床的に有用性の高い新キノロン剤であると評価した²⁾。

私共は、ofloxacin (OFLX) の体内動態に関する研究を行なった際、OFLX の経口投与後の吸収が、制酸作用

が強く比較的使用頻度の高い制酸剤 (antacids) のひとつである乾燥水酸化アルミニウムゲル (dried aluminium hydroxide gel)³⁾ 細粒の併用投与により、非併用時に比較して統計学的有意に低下することを報告し⁴⁾、キノロン剤と制酸剤との相互作用 (drug interactions) を明らかにした。今回、OFLX と同等あるいはそれ以上の臨床的有用性が期待される NY-198 について、OFLX との



NY-198



Ofloxacin

Fig. 1. Chemical structures of NY-198 and ofloxacin

Table 1. Serum concentration of NY-198 and OFLX in 6 healthy volunteers after oral administration of 200mg with or without Al(OH)₃

(Crossover)

Drug	Al(OH) ₃	B	1/2h	1h	1 1/2h	2h	3h	4h	6h	8h
NY-198	Without	O	0.63 ±0.26	1.78 ±0.38	1.89 ±0.24	1.67 ±0.18	1.34 ±0.11	1.23 ±0.09	0.90 ±0.07	0.74 ±0.04
	With	O	0.12 ±0.01	0.39 ±0.06	0.56 ±0.07	0.56 ±0.06	0.53 ±0.06	0.50 ±0.06	0.43 ±0.06	0.36 ±0.05
OFLX	Without	O	1.02 ±0.13	2.00 ±0.16	1.99 ±0.10	1.74 ±0.06	1.50 ±0.08	1.37 ±0.06	1.07 ±0.04	0.87 ±0.03
	With	O	0.37 ±0.06	0.56 ±0.04	0.70 ±0.06	0.71 ±0.08	0.71 ±0.09	0.73 ±0.09	0.65 ±0.09	0.52 ±0.08

B : Before Mean ± S. E. (μg/ml)

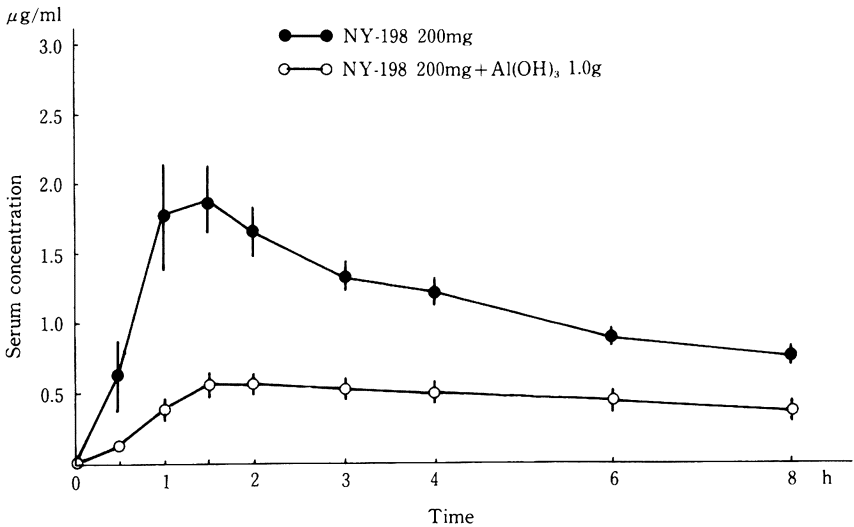


Fig. 2. Serum concentration of NY-198 in 6 healthy volunteers after oral administration of 200mg with or without Al(OH)₃

(Crossover)

crossover 法にて、健康成人志願者における乾燥水酸化アルミニウムゲルとの相互作用ならびに胃切除患者における経口投与後の吸収性を検討したので報告する。

NY-198ならびに OFLX の化学構造を Fig. 1 に示す。

I 対象および実験方法

1. 健康成人志願者における NY-198 と OFLX の吸収に及ぼす制酸剤の影響 (Crossover 法による比較)

健康成人志願者 6 名は、年齢 20～23 歳 (平均 ± 標準偏差: 21.5 ± 0.96)、体重 55～70kg (平均 ± 標準偏差: 62.8 ± 5.6) の男子である。無胃管胃液検査法である胃液酸度簡易検査用カプセル“GA-Test”(1 カプセル中に polyvinylacetal diethylaminoacetate で film coating された riboflavin を 5 mg 含有)⁹⁾を用いて測定した

胃酸度は、6 名全てが正酸であった。

健康成人志願者に対する薬剤投与スケジュールは、① NY-198 (200mg) 単独、② NY-198 (200mg) と乾燥水酸化アルミニウムゲル細粒 (1.0g) との併用、③ OFLX (200 mg) 単独、④ OFLX (200mg) と乾燥水酸化アルミニウムゲル細粒 (1.0g) との併用、の 4 群を設け、各健康成人志願者が at random な順序で各群の薬剤投与を受けた。各群間の wash out 期間は 7 日間以上とした。各群ともに薬剤の経口投与は空腹時に行ない、水道水 100ml とともに、併用の場合は同時に両薬剤を服用させた。

2. 胃切除患者における NY-198 と OFLX の吸収 (Crossover 法による比較)

胃切除患者 6 名は、年齢 31～82 歳 (平均 ± 標準偏差 54.3

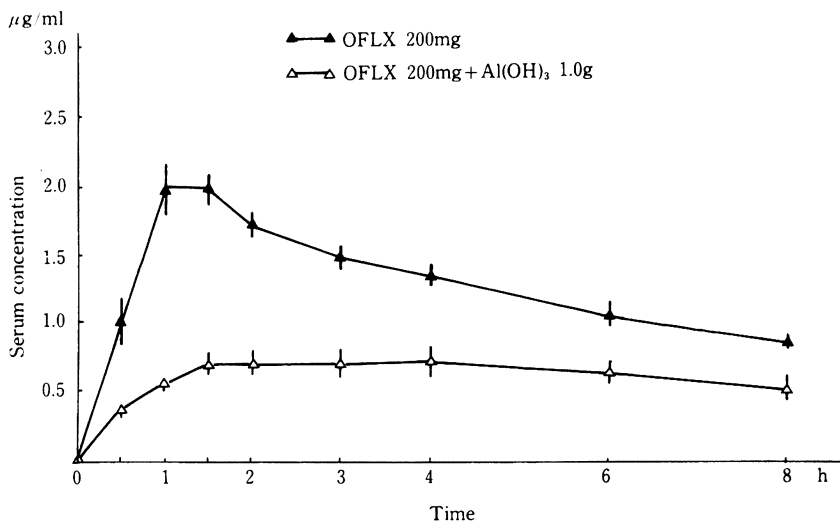


Fig. 3. Serum concentration of OFLX in 6 healthy volunteers after oral administration of 200mg with or without $\text{Al}(\text{OH})_3$ (Crossover)

±19.2), 体重39~65kg(平均±標準偏差: 50.8±10.7)の男性4名, 女性2名である。胃切除術を施行時の診断名は, 胃癌2名, 胃潰瘍3名(うち穿孔1名), 十二指腸潰瘍穿孔1名であり, その術式は6名ともビルロートI法であった。今回の薬剤投与までの術後経過月数は, 1~50ヵ月(平均±標準偏差: 24.7±17.6)であった。

各患者は at random な順序で NY-198 (200mg), OFLX (200mg) 両薬剤の投与を受けた。各薬剤投与前の wash out 期間は7日間以上とした。各薬剤ともに経口投与は空腹時に行ない, 水道水100mlとともに服用させた。

3. 体内濃度測定法ならびに薬動学的解析法

NY-198およびOFLXの体内濃度測定は, *Escherichia coli* NIHJ JC-2を検定菌とし, Mueller-Hinton agar (Difco) を検定培地とする agar well 法を用いた。標準液希釈系列の作製には, コンセーラ(日水)および1/15M リン酸緩衝液 (pH7.0) を用い, 血中濃度の測定には前者, 尿中濃度の測定には後者を用いて算出した。

血中濃度の薬動学的解析には one compartment model fitting または two compartment model fitting を用い, 各被験者および平均値の薬動学的パラメーターを算出した。

II 実験成績

1. 健康成人志願者における NY-198 と OFLX の吸収に及ぼす制酸剤の影響 (Crossover 法による比較)

(1) 血中濃度測定成績およびその薬動学的解析

健康成人志願者6名における4種類の薬剤投与スケジュールごとの血中濃度の平均±標準偏差の値を Table 1 に示し, NY-198 (Fig. 2) と OFLX (Fig. 3) に分け, それぞれ図示する。

NY-198の血中濃度は, OFLX の場合と同様に, 乾燥水酸化アルミニウムゲル1.0gの併用により, 明らかな低下が認められた。

各投与スケジュールにおける薬動学的パラメーターを Table 2 に示す。NY-198およびOFLXの単独投与群の Cmax および AUC は, 各々の乾燥水酸化アルミニウムゲル1.0g 併用群と比較して統計学的有意な減少を示した。

(2) 尿中排泄率測定成績

健康成人志願者6名における4種類の薬剤投与スケジュールごとの尿中濃度および尿中排泄率の平均値を Table 3 に示し, NY-198 (Fig. 4) と OFLX (Fig. 5) に分け, それぞれ図示する。

NY-198の尿中濃度および尿中排泄率は, OFLX の場合と同様に, 乾燥水酸化アルミニウムゲル1.0gの併用により, 明らかな低下が認められ, 血中濃度と同様の傾向を示した。

(3) 臨床検査成績および副作用

各投与スケジュールの前後に実施した被験者6名の血液学的検査(赤血球数, ヘモグロビン, ヘマトクリット, 白血球数, 血液像, 血小板数)および生化学的検査 (S-GOT, S-GPT, Al-P, LDH, BUN, S-Creatinine, Na, K, Cl) は, すべて正常範囲内であった。

また, 臨床的に副作用は認められなかった。

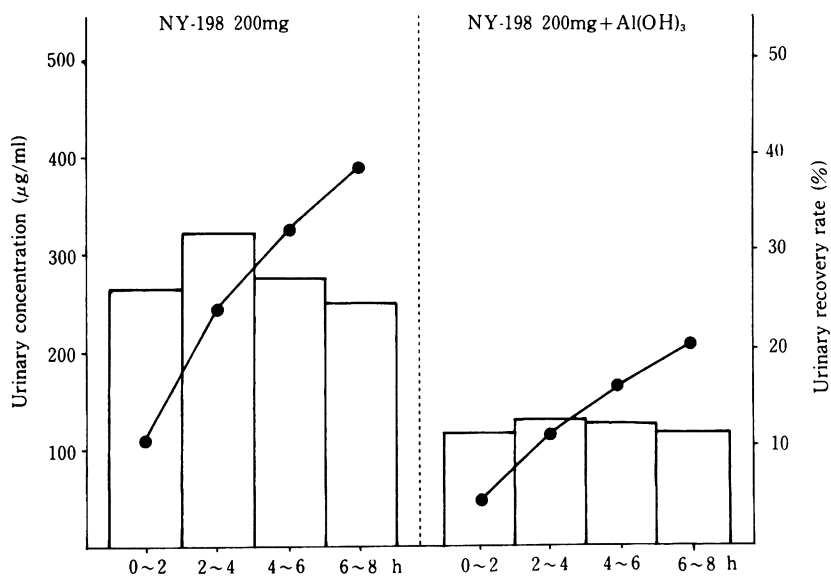
Table 2. Pharmacokinetic parameters of NY-198 and OFLX after an oral administration of 200mg with and without $\text{Al}(\text{OH})_3$

Quinolone	$\text{Al}(\text{OH})_3$	$T^{1/2\beta}$ (h)	$C_{\max}$ ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	$T_{\max}$ (h)	AUC_{0-8} ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$)
NY-198	Without	6.43 ± 1.6	2.03 ± 0.7	1.3 ± 0.4	$9.08 \pm 2.2^{\#}$
NY-198	With	9.05 ± 2.2	0.60 ± 0.2	1.8 ± 0.8	$3.40 \pm 1.0^{\#}$
OFLX	Without	6.77 ± 1.5	2.05 ± 0.3	1.2 ± 0.2	$10.36 \pm 1.1^{##}$
OFLX	With	8.84 ± 4.4	0.79 ± 0.2	3.0 ± 1.8	$4.94 \pm 1.4^{##}$

: $P < 0.01$ ## : $P < 0.01$ Table 3. Urinary concentration and recovery rate of NY-198 and OFLX in 6 healthy volunteers after oral administration of 200mg with or without $\text{Al}(\text{OH})_3$

(Crossover)

Drug	$\text{Al}(\text{OH})_3$	Conc. Recov.	0~2 h	2~4 h	4~6 h	6~8 h	Recovery rate (%) 0~8h
NY-198	Without	$\mu\text{g}/\text{ml}$ %	262.5 10.9	321.8 12.4	274.0 9.1	251.7 6.6	39.0
	With	$\mu\text{g}/\text{ml}$ %	115.0 4.7	131.5 6.6	127.7 5.0	122.5 4.1	20.4
OFLX	Without	$\mu\text{g}/\text{ml}$ %	452.8 13.9	421.0 13.5	315.5 10.2	291.7 8.1	45.7
	With	$\mu\text{g}/\text{ml}$ %	180.0 6.9	205.7 7.4	178.5 6.1	188.2 4.9	25.3

Fig. 4. Urinary concentration and recovery rate of NY-198 in 6 healthy volunteers after oral administration of 200mg with or without $\text{Al}(\text{OH})_3$ (Crossover)

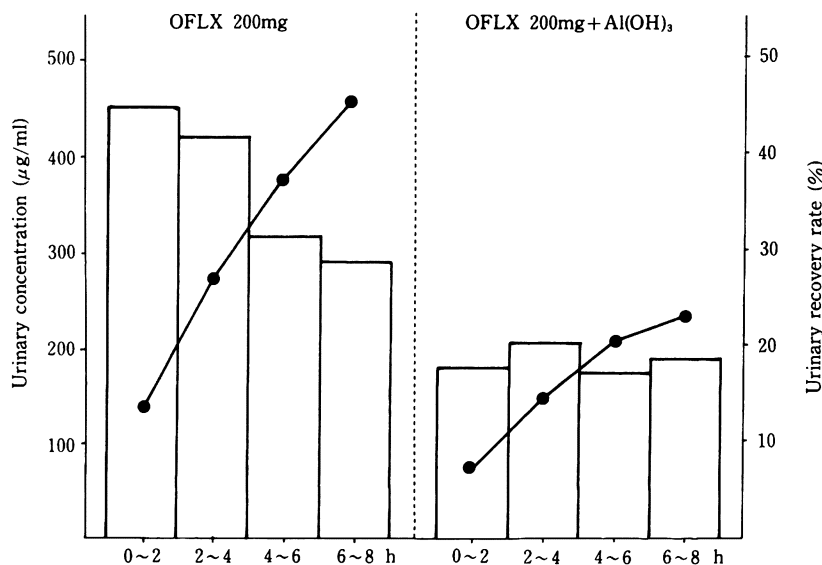


Fig. 5. Urinary concentration and recovery rate of OFLX in 6 healthy volunteers after oral administration of 200mg with or without $\text{Al}(\text{OH})_3$ (Crossover)

2. 胃切除患者における NY-198 と OFLX の吸収 (Crossover 法による比較)

(1) 血中濃度測定成績およびその薬動学的解析

胃切除患者 6 名における個人別の NY-198 と OFLX の血中濃度測定成績ならびにその fitting curve を Fig. 6 に図示する。また、胃切除患者 6 名における血中濃度の平均±標準偏差を Fig. 7 に図示する。OFLX の血中濃度が NY-198 のそれより高く推移する傾向を呈し、一部に対応のある t 検定にて統計学的有意差が認められた。胃切除患者の血中濃度は、NY-198, OFLX とともに、健康成人志願者(乾燥水酸化アルミニウムゲルの非併用時)の場合よりも、高い傾向を示した。

(2) 尿中排泄率測定成績

尿の採取が不完全な 1 名の患者を除いた、胃切除患者 5 名における投与後 8 時間までの尿中排泄率 (平均±標準偏差: %) は、NY-198 で 34.0 ± 13.7 , OFLX で 42.5 ± 9.3 であり、血中濃度の高い OFLX の方が NY-198 よりも高い尿中排泄率を示した。

(3) 臨床検査成績および副作用

NY-198, OFLX の投与前後に実施した被験者 6 名の血液学的検査および生化学的検査には、これらの薬剤によるとと思われる異常変動はなかった。また、臨床的に副作用は認められなかった。

III 考 察

Norfloxacin (NFLX)⁹⁾の開発が端緒となって始った

新キノロン剤の連続的開発⁷⁻⁹⁾とその後の使用機会の急激な増大¹⁰⁾は、新キノロン剤の新たな適応の拡大が図られるとともに、種々の問題点が明らかになった。そのひとつが、私共⁴⁾が OFLX で詳細に検討を加えたキノロン剤と制酸剤である水酸化アルミニウムとの薬剤相互作用である。その後、欧米でも、ciprofloxacin (CPFX) や OFLX を中心に同様の報告がある。即ち、HOEFFKEN ら¹¹⁾が健康志願者において CPFX と水酸化アルミニウムと水酸化マグネシウムの合剤 (aluminium hydroxide-gel, magnesium hydroxide; Al-Mg hydroxide mixture) との併用で CPFX の腸管吸収が減少すると報告したのを始めとして、臨床例においては、各種制酸剤の投与されている患者では CPFX の血中濃度が統計学的有意に低下し¹²⁾、水酸化アルミニウムが併用投与されている患者における除菌率が OFLX 単独投与患者より統計学的有意に低率である¹³⁾との報告がある。そのほかにも、pefloxacin¹⁴⁾、CPFX¹⁵⁾の血中濃度が、アルミニウム、マグネシウムを含む制酸剤との併用で低下すると報告された。一方、MAESEN ら¹⁶⁾は、慢性気管支炎患者において、投与量、剤型は前記の報告と異なるが、水酸化アルミニウム・水酸化マグネシウム合剤と OFLX との併用投与患者群の血中・喀痰中濃度は OFLX 単独投与患者群のそれらと統計学的有意差は認められず、総合臨床効果でも差はないと報告した。

今回検討の対象とした NY-198 はキノロン剤であり、乾燥水酸化アルミニウムゲルとの併用で経口投与後の吸

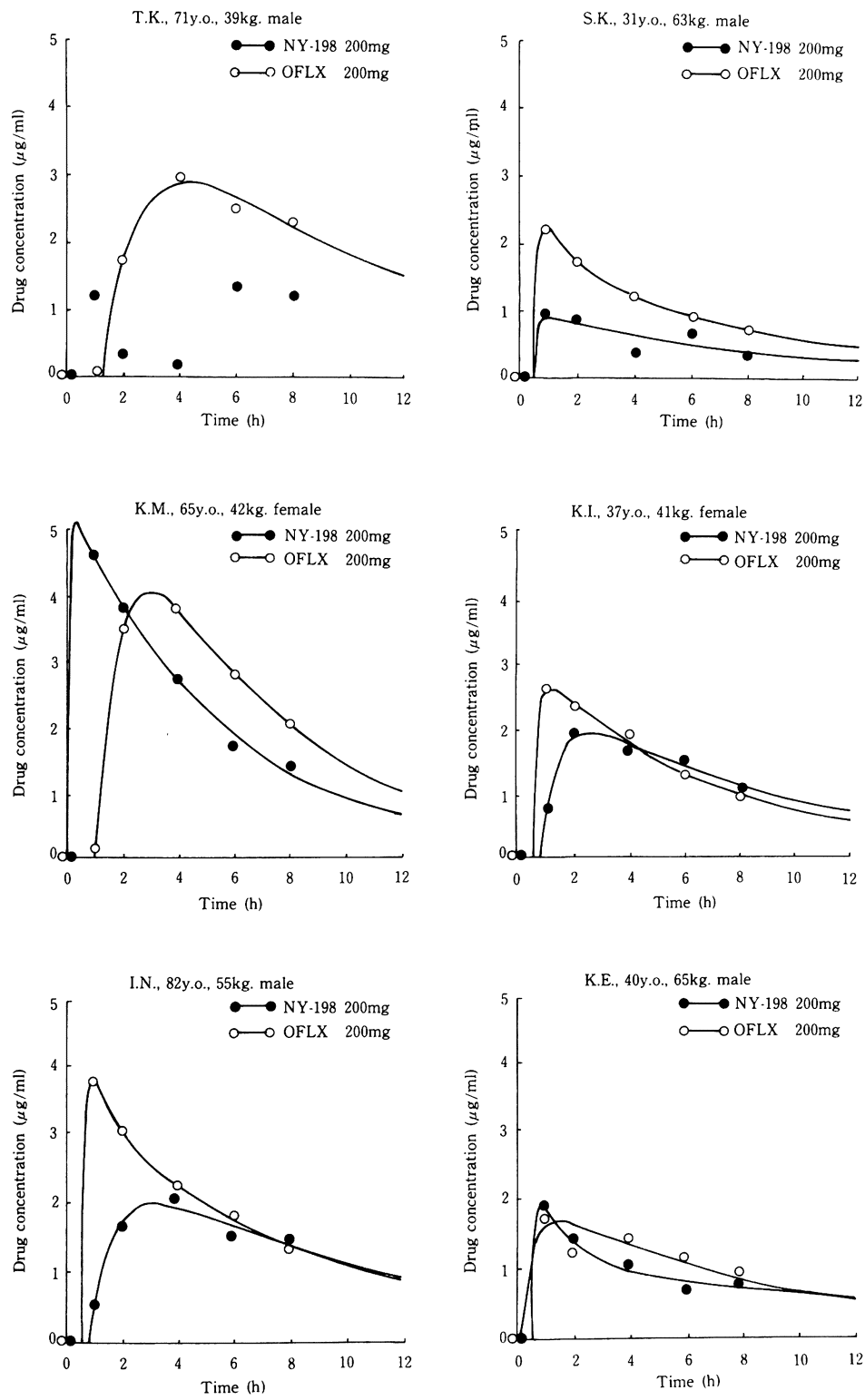


Fig. 6. Serum concentration of NY-198 and OFLX in a gastrectomized patient after oral administration of 200mg

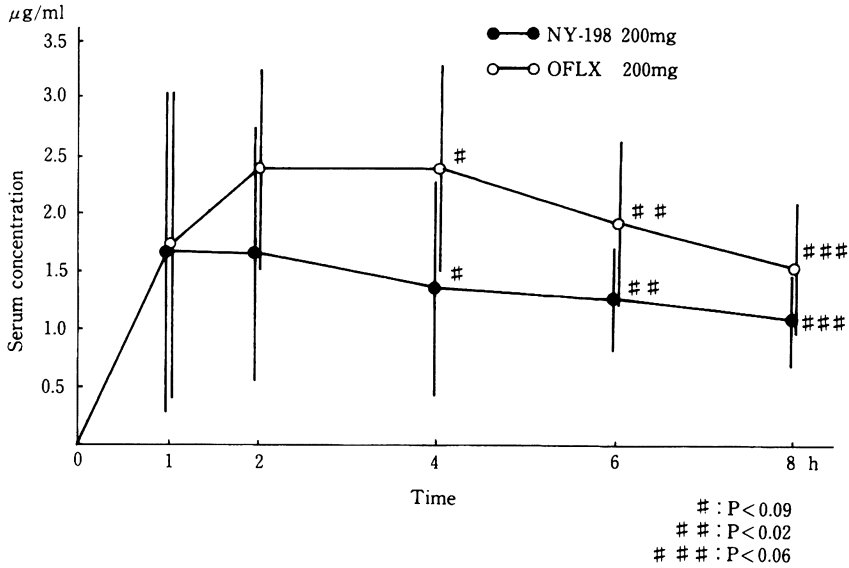


Fig. 7. Serum concentration of NY-198 and OFLX in 6 gastrectomized patients after oral administration of 200mg (Crossover)

収が阻害されるものと予想されていた。Table 1~3, Fig.2~5に示すように、血中濃度、尿中排泄率ともに低下し、OFLX と全く同様の傾向を示した。このような制酸剤とキノロン剤の薬剤相互作用の発生機序についての研究に関する報告は殆んどないが、アルミニウムイオンまたはマグネシウムイオンとキノロン剤とのキレート化合物の形成による吸収の低下が考えられている^{11,12,14,17}。制酸作用を有する炭酸カルシウム (calcium carbonate) が CPFX の吸収を阻害しないとの報告¹⁵は、特定の陽イオンとキノロン剤のキレート化合物形成によるキノロン剤の吸収低下を示唆するが、未だこれを説明する十分な研究が行われていないため、消化管内、特に胃内の pH の変動、キノロン剤の溶解度と pH の関係、等を含めて、今後更に検討が加えられるべきである。

次いで、私共は、胃切除患者における NY-198 と OFLX の吸収を crossover 法によって比較した。胃切除患者における両キノロン剤の血中濃度は、Fig. 6, 7 に示すように、個体差は大きい、平均値で比較すると OFLX の血中濃度が NY-198 のそれより高い傾向を示した。更に、胃切除患者の両キノロン剤血中濃度は、健康成人志願者 (乾燥水酸化アルミニウムゲルの非併用時) の場合よりも、高い傾向を示した。この原因を現時点で明らかにすることはできないが、患者の年齢、胃酸度、腎機能、消化管吸収能、薬剤の溶解性、pH による水溶液溶解度、陽イオンとのキレート形成能、等の諸因子に関係すると思われる。いずれにしても、キノロン剤の血中濃度が、胃切除患者において、健康成人よりも高い症例

が存在することは、副作用発現との関連において、今後注意を要する点である。

新規に開発された新キノロン剤 NY-198 の投与は、OFLX の場合と同様に、制酸剤、特にアルミニウム、マグネシウムを含む薬剤との併用をできるだけ避け、胃切除患者に対しては慎重に投与量・投与間隔を設定すべきである。

文 献

- 1) HIROSE, T.; E. OKEZAKI, H. KATO, Y. ITO, M. INOUE & S. MITSUHASHI : A new antimicrobial agent of quinolone, NY-198. Progr. Abstr. 25th Intersci. Conf. Antimicrob. Agents Chemother. : 195, Minneapolis, 1985
- 2) 永武 毅, 松本慶蔵, 他 : 呼吸器感染症に対する新キノロン剤 NY-198 に関する基礎的・臨床的研究. Chemotherapy 36 (S-2) : 763~773, 1988
- 3) ARMSTRONG, J. & M. MARTIN : An *in vitro* evaluation of commonly used antacids with special reference to aluminium hydroxide gel and dried aluminium hydroxide gel. J. Pharm. Pharmacol. 5 : 672 ~ 685, 1953
- 4) 松本慶蔵, 矢野春美, 高橋 淳, 原田知行, 坂本 翔, 貝田繁雄, 渡辺貴和雄 : Oxazine 系合成抗菌剤 DL-8280 の *in vitro* 抗菌力, 体内動態, ならびに臨床的有用性に関する研究. Chemotherapy 32 (S-1) : 509~524, 1984
- 5) OGATA, H. ; N. AOYAGI, N. KANIWA, A. EJIMA, K.

- SUZUKI, T. ISHIOKA, M. MORISHITA, K. OHTA, Y. TAKAGISHI, Y. DOI & T. OGURA : Development and evaluation of a new peroral test agent GA-Test for assessment of gastric acidity. *J. Pharm. Dyn.* 7 : 656~664, 1984
- 6) 松本慶蔵, 鈴木 寛, 土橋賢治, 宮崎昭行, 穴戸春美, 野口行雄, 渡辺貴和雄 : AM-715 に関する基礎的・臨床的研究. *Chemotherapy* 29 (S-4) : 370~379, 1981
- 7) 松本慶蔵 : 感染症と化学療法, 日本医事新報, 3180 : 3~14, 1985
- 8) 松本慶蔵 : 感染症と化学療法, 日本医事新報, 3232 : 3~18, 1986
- 9) 松本慶蔵 : 感染症と化学療法, 日本医事新報, 3286 : 3~22, 1987
- 10) 穴戸春美, 永武 毅, 松本慶蔵 : 抗菌剤使用と耐性菌の現状. 臨床と薬物治療, 投稿中
- 11) HOFFKEN, G. ; K. BORNER, P. D. GLATZEL, P. KOEPPE & H. LODE : Reduced enteral absorption of ciprofloxacin in the presence of antacids. *Europ. J. Clin. Microbiol.* 4 : 345, 1985
- 12) PREHEIM, L. C. ; T. A. CUEVAS, J. S. ROCCAPORTE, M. A. MELLENCAMP & M. J. BITTNER : Ciprofloxacin and antacids. *Lancet* 2 : 48, 1986
- 13) SCHUELZ, W. & A. DOERFLER : Ofloxacin-Behandlung bei nephrologischen Problempatienten mit unterschiedlich ausgepraegter chronischer Niereninsuffizienz (inkl. Dialyse-Behandlung). Vorlaeufige Ergebnisse. *Infektion* 14 (Suppl.1) : S97~S101, 1986
- 14) VINCENNEUX, Ph. ; Ph. WEBER, H. GAUDIN, & Y. BOUSSOUGANT : Diminution de l'absorption de la pefloxacin par les pansements gastriques. Etude preliminaire. *Press. Med.* 15 : 1826, 1986
- 15) FLEMING, L. W. ; T. A. MORELAND, W. K. STEWART & A. C. SCOTT : Ciprofloxacin and antacids. *Lancet* 2 : 294, 1986
- 16) MAESEN, F. P. V. ; B. I. DAVIES, W. H. GERAEDTS & C. A. SUMAJOW : Ofloxacin and antacids. *J. Antimicrob. Chemother.* 19 : 848~850, 1987
- 17) NIX, D. E. & J. M. DEVITO : Ciprofloxacin and norfloxacin, two fluoroquinolone antimicrobials. *Clin. Pharm.* 6 : 105~117, 1987

CROSS-OVER PHARMACOKINETICS OF NY-198 AND OFLOXACIN IN HEALTHY VOLUNTEERS AND GASTRECTOMIZED PATIENTS

HARUMI SHISHIDO* and KEIZO MATSUMOTO

Department of Internal Medicine, Institute of Tropical Medicine, Nagasaki University, Nagasaki

TSUYOSHI NAGATAKE

Department of Respiratory Diseases, National Kawatana Hospital, Kawatana

SUMIHIRO TABUCHI

Department of Surgery, National Kawatana Hospital, Kawatana

(*: present address: Department of Respiratory Diseases, Tokyo National Chest Hospital, Tokyo)

NY-198 is a new and potent broad-spectrum antimicrobial derived from fluorinated quinolone. We have already reported that the gastrointestinal absorption of ofloxacin (OFLX) decreased markedly in the presence of dried aluminium hydroxide gel antacids in 7 healthy young adult volunteers. To clarify whether a similar interaction occurs with NY-198, we performed a cross-over pharmacokinetic study. NY-198 and OFLX were administered orally to fasting healthy male volunteers, with or without dried aluminium hydroxide gel, and to gastrectomized patients.

NY-198 and OFLX were administered orally to healthy male volunteers ($n=6$: 20-23 y. o.), in a fasting state with or without dried aluminium hydroxide gel $\text{Al}(\text{OH})_3$, and drug interaction between each drug and dried aluminium hydroxide was observed, as reported previously for OFLX.

NY-198 and OFLX were also administered orally to gastrectomized patients ($n=6$: 4 males, 2 females, 31-82 y. o.). High drug concentrations were observed after 200mg of NY-198 or OFLX. Blood levels of OFLX were higher than those of NY-198.

The formation of quinolone-cationic chelate complexes, water solubility of quinolones at different pH values, gastric acidity and age of the subjects, and/or co-administration of antacids may have an important effect on the pharmacokinetic properties of quinolones.