

健常人におけるFleroxacinの胃腸管吸収に及ぼす制酸剤の影響

柴 孝也・斎藤 篤・嶋田甚五郎・加地正伸
堀 誠治・吉田正樹・酒井 紀
東京慈恵会医科大学 第二内科*

草嶋久生・斉藤静樹・石田了三・内田 広
杏林製薬株式会社 中央研究所

Fleroxacinの胃腸管吸収に及ぼす制酸剤(乾燥水酸化アルミニウムゲル)の影響を、6名の健常成人男子志願者において検討した。Fleroxacin 200 mgを空腹時に服用した場合の最高血清中濃度は、乾燥水酸化アルミニウムゲル1gの同時併用により、2.37から1.81 μ g/mlへと有意に低下したが⁵、血清中濃度曲線下面積、最高血清中濃度到達時間及び血清中半減期に有意な変化は見られなかった。さらに服用後48hまでの尿中fleroxacinの排泄率は67.2から60.3%へ、代謝物も含めた尿中総排泄率は77.6から68.3%へとそれぞれわずかに低下した。他のキノロンカルボン酸系抗菌剤と比較して、fleroxacinの胃腸管吸収に及ぼす水酸化アルミニウムの影響は少ないものと結論された。

Key words : Fleroxacin, 吸収, 制酸剤, 水酸化アルミニウム

Fleroxacinは新規のキノロンカルボン酸系抗菌剤である¹⁾。各種の実験動物^{2,3)}及び健常人⁴⁾における体内動態に関する検討により、本剤は上部消化管より良好に吸収され、脳以外の組織に広く分布し、ヒトにおける代謝は低く、体内に比較的長く留り、主に腎より排泄されるという性質が明らかにされている。

近年、norfloxacin, enoxacin, ofloxacin, ciprofloxacinなどのキノロンカルボン酸系抗菌剤の経口吸収が、水酸化アルミニウム又は水酸化マグネシウムを含む制酸剤との併用により低下することが報告されている⁵⁻¹⁴⁾。その程度は薬剤により異なり、一般にnorfloxacin及びciprofloxacinでは大きく、ofloxacinでは比較的少なく、enoxacinはその中間であるとされている。今回我々は、制酸剤として比較的使用頻度の高い乾燥水酸化アルミニウムゲルを用い、fleroxacinの胃腸管からの吸収に及ぼすその影響を、健常成人男子志願者において検討したので報告する。

I. 材料と方法

1. 薬剤

Fleroxacin 100 mg錠(杏林製薬株式会社, Lot No. S710880)及び日本薬局方乾燥水酸化アルミニウムゲル細粒(中外製薬株式会社, Lot No. E7D01, 1g中に水酸化アルミニウム990mgを含む)を用いた。

2. 被験者

年齢20~21歳(20.2 \pm 0.4歳, 平均値 \pm 標準偏差), 体重60.0~74.4kg(67.3 \pm 5.2kg), 身長169~176cm(172

\pm 3.1cm)の健常成人男子志願者6名を被験者とした。これら被験者は試験に先立ち、試験の目的、内容、薬剤の性質について説明を受けた上で、書面により同意し、事前の健康診断で特に異常の認められなかった志願者である。

3. 薬剤の服用

6名の被験者はfleroxacin 200 mgを単独服用し、その2週間後に同量のfleroxacinと乾燥水酸化アルミニウムゲル1gとを同時服用した。服用前日午後9時より服用後4hまでの食事を禁じたが、それ以降は被験者全員が一定時刻に同一内容の食事を摂った。また服用前夜より試験終了時まで飲水は自由としたが、アルコール又はカフェイン類を含む飲物は禁じた。薬剤はコップ一杯の水と共に服用された。

4. 生体試料の採取

Fleroxacin服用直前、服用後0.5, 1, 2, 3, 5, 7, 9, 11, 24及び48hに血液6mlをそれぞれ採取した。同時に服用直前、服用後0~2, 2~4, 4~6, 6~8, 8~10, 10~12, 12~24及び24~48hで尿をそれぞれ採取した。血液は遠心(2,000 \times g, 15min)して血清とした。これら検体は分析直前まで-20 $^{\circ}$ Cで保存した。

5. 分析方法

血清中fleroxacin, 並びに尿中fleroxacin及びその代謝物(デメチル体, N-オキシド体)の濃度を高速液体クロマトグラフィー¹⁾(HPLC)により測定した。

6. 解析方法

* 〒105 東京都港区西新橋3-25-8

測定結果は平均値±標準偏差として示した。測定値の統計学的解析をStudentのt検定により行い、 $P < 0.05$ を有意水準とした。

血清中fleroxacinの濃度推移より最高血清中濃度(C_{max})に到達する時間(T_{max})を求めた。消失相における血清中濃度を一次速度式により解析し、消失速度定数を求め、半減期($t_{1/2}$)並びに分布容積(V_d)を生物学的利用率(F)で除した値(V_d/F)を算出した。台形法により服用後48hまでの血清中濃度曲線下面積(AUC)を求め、これに48hの血清中濃度を消失速度定数で除した値を加え、

無限時間までのAUC($AUC_{0-\infty}$)を算出した。

II. 成 績

本試験開始前及び終了時における全臨床検査値、試験実施中における血圧、脈拍の測定値に特に異常は認められなかった。また、自他覚症状にも異常は観察されなかった。

Fleroxacin単独服用時並びに乾燥水酸化アルミニウムゲル同時服用時における血清中fleroxacin濃度をTable 1及びFig. 1に示した。また、その解析により得た薬物速度論的パラメーターをTable 2に示した。服用1h以降、

Table 1. Concentrations of fleroxacin in serum after oral administration of 200 mg of fleroxacin with and without aluminum hydroxide in humans

Treatment	Concentration ($\mu\text{g/ml}$) of fleroxacin in serum at :									
	0.5 h	1 h	2 h	3 h	5 h	7 h	9 h	11 h	24 h	48 h
Without $\text{Al}(\text{OH})_3$	1.67 ± 0.94	2.17 ± 0.31	1.90 ± 0.21	1.78 ± 0.19	1.53 ± 0.16	1.34 ± 0.14	1.14 ± 0.12	1.00 ± 0.11	0.39 ± 0.09	0.11 ± 0.04
With $\text{Al}(\text{OH})_3^a$	1.10 ± 0.69	1.55** ± 0.31	1.66 ± 0.27	1.56 ± 0.24	1.37 ± 0.17	1.14* ± 0.13	0.98 ± 0.15	0.83* ± 0.14	0.33 ± 0.09	0.08 ± 0.03

Values represent mean \pm standard deviation of six volunteers.

a: One gram of dried aluminum hydroxide gel was administered at the same time with fleroxacin.

* Statistically significant ($P < 0.05$)

** Statistically significant ($P < 0.01$)

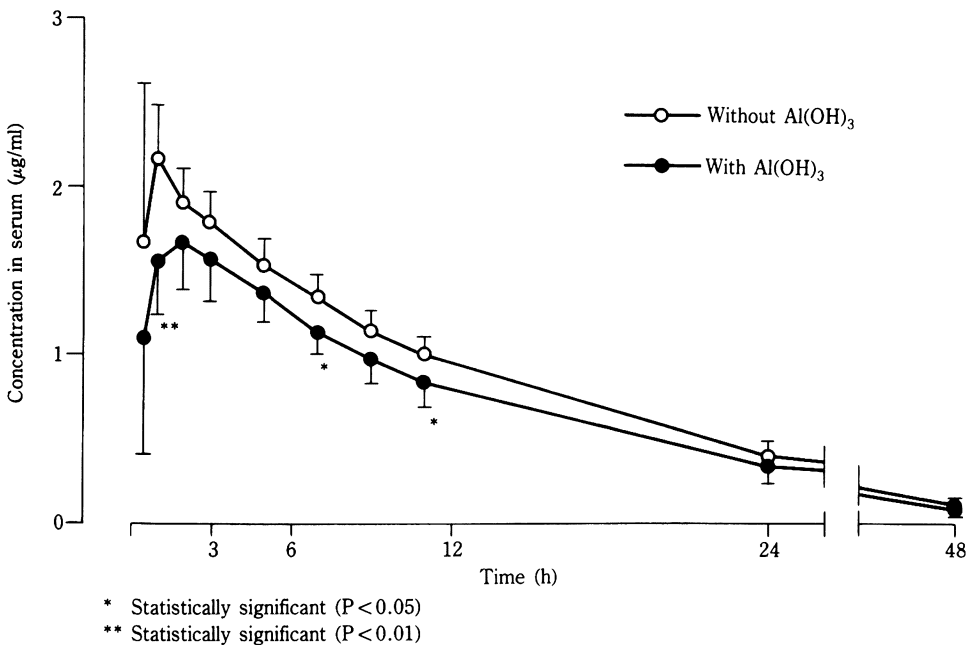


Fig. 1. Concentrations of fleroxacin in serum after oral administration of 200 mg of fleroxacin with and without aluminum hydroxide in humans.

単独服用時に比べて乾燥水酸化アルミニウムゲルの同時服用では常に低い血清中floxacin濃度を示した。 C_{max} は2.37から1.81 $\mu\text{g/ml}$ へと統計学的に有意に減少した($P < 0.05$)が、 $AUC_{0 \rightarrow \infty}$ 、 T_{max} 及び $t_{1/2}$ に有意な変化は見られなかった。 V_d/F は1.44から1.64l/kgへと増加した($P < 0.01$)。

服用後48hまでの尿中floxacin及びその代謝物の濃度並びに累積尿中排泄率をTable 3及び4に、またfloxacin

についての成績をFig. 2にそれぞれ示した。尿中floxacin及びその代謝物濃度は水酸化アルミニウムの併用により概ね変化しなかったが、48hの尿中floxacin排泄率は単独時の67.2%に比べ、併用時には60.3%へと有意に低下した($P < 0.05$)。併用時のデメチル体及びN-オキソ体の48h尿中排泄率はそれぞれ4.8及び3.4%であり、単独服用時の排泄率5.9及び4.5%よりも有意に低下した($P < 0.05$ 又は0.01)。更に尿中総排泄率は

Table 2. Pharmacokinetic parameters of floxacin after oral administration of 200 mg of floxacin with and without aluminum hydroxide in humans

Parameters ^a	Treatment	
	without Al(OH) ₃	with Al(OH) ₃ ^b
T_{max} (h)	0.75 ± 0.27	1.33 ± 0.98
C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	2.37 ± 0.38	1.81 ± 0.24*
$t_{1/2}$ (h)	10.9 ± 1.4	10.2 ± 1.2
V_d/F (l/kg)	1.44 ± 0.08	1.64 ± 0.10**
$AUC_{0 \rightarrow \infty}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$)	32.6 ± 4.6	27.0 ± 4.8

Values represent mean ± standard deviation of six volunteers.

a: Abbreviations: T_{max} , time at which the peak concentration (C_{max}) in serum is achieved; $t_{1/2}$, elimination half-life in serum; V_d/F , volume of distribution divided by bioavailability; $AUC_{0 \rightarrow \infty}$, area under the serum concentration-time curve from zero to infinity.

b: One gram of dried aluminum hydroxide gel was administered at the same time with floxacin

* Statistically significant ($P < 0.05$)

** Statistically significant ($P < 0.01$)

Table 3. Concentrations of floxacin and its metabolites in urine after oral administration of 200 mg of floxacin with and without aluminum hydroxide in humans

Treatment	Time (h)	Urine volume (ml)	Concentration in urine ($\mu\text{g/ml}$)		
			floxacin	demethyl floxacin	floxacin N-oxide
Without Al(OH) ₃	0-2	144 ± 47	133 ± 64.3	7.9 ± 3.0	5.5 ± 2.8
	2-4	151 ± 69	125 ± 49.4	9.1 ± 3.4	9.1 ± 3.9
	4-6	111 ± 36	134 ± 40.1	10.6 ± 3.1	10.4 ± 3.3
	6-8	172 ± 102	94.6 ± 53.3	7.7 ± 3.7	7.1 ± 3.6
	8-10	232 ± 115	62.0 ± 33.8	5.0 ± 2.4	4.4 ± 2.5
	10-12	245 ± 95	45.8 ± 23.6	4.0 ± 1.4	3.4 ± 2.0
	12-24	734 ± 229	48.3 ± 19.4	4.4 ± 1.4	3.4 ± 1.0
	24-48	803 ± 81	29.6 ± 4.7	2.8 ± 0.8	1.9 ± 0.7
	With Al(OH) ₃ ^a	0-2	110 ± 27	140 ± 32.3	6.0 ± 1.2
2-4		140 ± 34	117 ± 26.9	7.3 ± 1.8	6.5 ± 2.0
4-6		149 ± 89	120 ± 47.5	8.6 ± 3.9	8.2 ± 3.6
6-8		197 ± 139	91.2 ± 49.8	6.9 ± 4.0	5.9 ± 3.0
8-10		150 ± 80	81.1 ± 39.3	6.1 ± 2.9	5.5 ± 2.8
10-12		298 ± 138	45.7 ± 24.1	3.6 ± 2.0	2.9 ± 1.9
12-24		652 ± 191	42.7 ± 8.1	3.7 ± 0.6	3.0 ± 1.1
24-48		734 ± 253	18.8 ± 6.4*	2.1 ± 0.8	1.4 ± 0.7

Values represent mean ± standard deviation of six volunteers.

a: One gram of dried aluminum hydroxide gel was administered at the same time with floxacin.

* Statistically significant ($P < 0.05$)

Table 4. Cumulative urinary recovery of fleroxacin and its metabolites after oral administration of 200 mg of fleroxacin with and without aluminum hydroxide in humans

Treatment	Time (h)	Cumulative urinary recovery (% of dose)			
		fleroxacin	demethyl fleroxacin	fleroxacin N-oxide	total
Without Al(OH) ₃	0-2	8.4±1.6	0.5±0.1	0.4±0.1	9.3±1.8
	0-4	16.6±2.2	1.2±0.1	0.9±0.3	18.6±2.4
	0-6	23.5±2.2	1.7±0.1	1.4±0.3	26.7±2.4
	0-8	29.7±2.4	2.3±0.2	1.8±0.4	33.8±2.5
	0-10	35.5±2.7	2.8±0.2	2.3±0.4	40.5±2.7
	0-12	40.4±3.6	3.2±0.2	2.6±0.5	46.1±3.6
	0-24	56.3±4.6	4.8±0.4	3.7±0.7	64.8±4.6
	0-48	67.2±4.1	5.9±0.6	4.5±0.8	77.6±3.6
With Al(OH) ₃ ^a	0-2	7.5±1.7	0.4±0.1**	0.2±0.0**	8.0±1.8
	0-4	15.5±2.9	0.9±0.2**	0.6±0.2*	16.9±3.1
	0-6	22.9±3.5	1.4±0.2*	1.1±0.3	25.4±3.7
	0-8	29.7±4.4	1.9±0.3*	1.5±0.3	33.0±4.6
	0-10	34.8±4.8	2.3±0.4*	1.8±0.4	38.9±5.1
	0-12	40.3±5.6	2.8±0.4*	2.1±0.4	45.1±5.7
	0-24	53.8±6.2	4.0±0.4**	3.0±0.7	60.8±6.4
	0-48	60.3±6.3*	4.8±0.5**	3.4±0.8*	68.3±6.3*

Values represent mean ± standard deviation of six volunteers.

a: One gram of dried aluminum hydroxide gel was administered at the same time with fleroxacin.

* Statistically significant (P < 0.05)

** Statistically significant (P < 0.01)

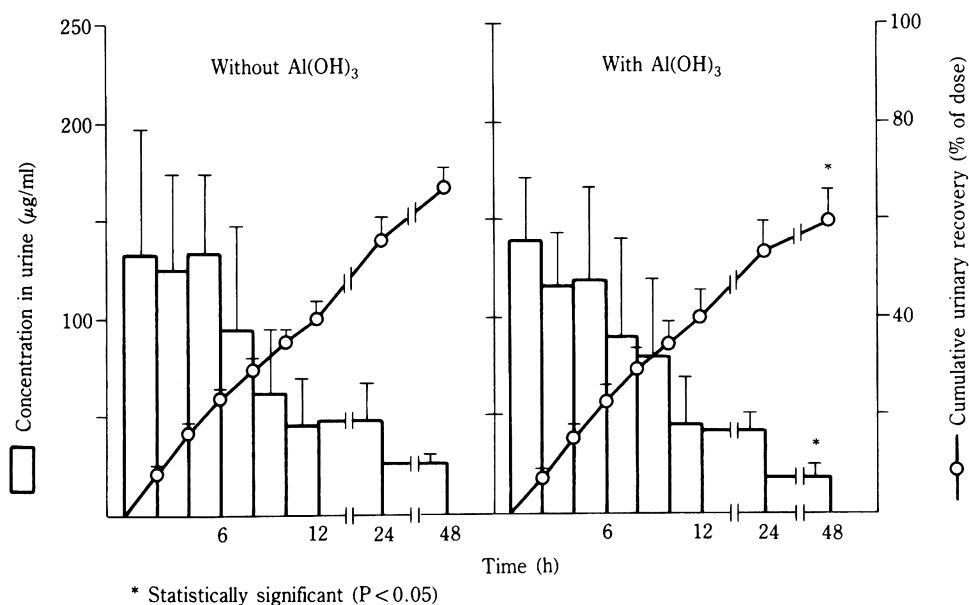


Fig. 2. Concentrations in urine and cumulative urinary recovery of fleroxacin after oral administration of 200 mg of fleroxacin with and without aluminum hydroxide in humans.

77.6から68.3%へと有意に低下した($P < 0.05$)。しかし、floxacin, デメチル体及びN-オキソ体の尿中存在率は、単独時でそれぞれ 86.5 ± 1.3 , 7.6 ± 1.0 及び $5.7 \pm 1.1\%$ 、併用時にはそれぞれ 88.0 ± 1.4 , 6.9 ± 0.7 及び $5.1 \pm 1.2\%$ であり、代謝パターンに変化は認められなかった。

Ⅲ. 考 察

制酸剤との併用により、胃腸管からの吸収が変化を受ける例は種々の薬物で知られている。その機序としては、消化管内pHの上昇による薬物の溶解性の変化、薬物分子への制酸剤の吸着、キレーションによる溶解性又は不溶性複合体の形成、胃内容物排出速度の変化による間接的な作用などが考えられている¹⁵⁾。このうち、制酸剤との併用によるキノロンカルボン酸系抗菌剤の吸収低下の原因は、薬物と金属イオン(Al^{3+})とのキレート生成にあるとされており¹⁶⁾、新規の同系薬剤であるfloxacinについてもこの様な吸収阻害が考えられた。そこで今回我々は、floxacinの胃腸管吸収に与える乾燥水酸化アルミニウムゲルの影響について、健常人において検討した。

Floxacin 200 mg単独服用時の結果は、NAKASHIMAら⁴⁾の成績に概略一致した。乾燥水酸化アルミニウムゲル1gを同時服用した時、単独服用時に比べ血清中floxacinの C_{max} は24%、 $AUC_{0-\infty}$ は17%、また48hまでの尿中floxacinの排泄率は6.9%、代謝物も含めた尿中排泄率は9.3%それぞれ減少した。しかし尿中代謝物の存在率やfloxacinの $t_{1/2}$ は併用によって変化しなかった。したがって、乾燥水酸化アルミニウムゲルの併用によるこの様な現象は代謝又は排泄の変化によるものでなく、吸収率の低下によるものと考えられた。

同系抗菌剤のciprofloxacin 500 mgの服用時において、制酸剤Maalox[®] (水酸化アルミニウム 900mgと水酸化マグネシウム 600mgの合剤)の併用により、 C_{max} は1.7から $0.1 \mu\text{g/ml}$ へ、24hの尿中排泄率は24から2.1%へとそれぞれ減少するとされている⁵⁾。またofloxacin, enoxacin及びnorfloxacin各200mg服用時においても、 C_{max} は乾燥水酸化アルミニウムゲル1gの併用により、3.23, 2.26及び $1.45 \mu\text{g/ml}$ から1.31, 0.46及び $0.1 \mu\text{g/ml}$ 以下へとそれぞれ低下し、24hの尿中排泄率も87.0, 59.4及び40.2%から55.7, 21.6及び4.55%へとそれぞれ低下することが報告されている¹⁰⁾。一方、制酸剤投与と2ないし4時間の差をおけば、これらの影響を受ける薬剤でも吸収の低下は少ないことも報告されている¹¹⁻¹⁴⁾。これらの同系剤と比較して、制酸剤によるfloxacinの胃腸管吸収阻害は少なく、臨床場において、とくにそれを考慮する必要のないものと思われる。

文 献

- HIRAI K, AOYAMA H, HOSAKA M, OOMORI Y, NIWATA Y, SUZUE S, IRIKURA T: *In vitro* and *in vivo* antibacterial activity of AM-833, a new quinolone derivative. *Antimicrob Agents Chemother* 29: 1059~1066, 1986
- KUSAJIMA H, ISHIKAWA N, MACHIDA M, UCHIDA H, IRIKURA T: Pharmacokinetics of a new quinolone, AM-833, in mice, rats, rabbits, dogs, and monkeys. *Antimicrob Agents Chemother* 30: 304~309, 1986
- 川原富美男, 大家 毅, 永津芳雄, 内田 広: 新キノロン系抗菌剤Floxacinのヒト及び各種実験動物における代謝。 *Chemotherapy* 38(S-2): 122~134, 1990
- NAKASHIMA M, KANAMARU M, UEMATSU T, TAKIGUCHI A, MIZUNO A, ITAYA T, KAWAHARA F, OOIE T, SAITO S, UCHIDA H, MASUZAWA K: Clinical pharmacokinetics and tolerance of floxacin in healthy male volunteers. *J Antimicrob Chemother* 22 (Suppl. D): 133~144, 1988
- HÖFFKEN G, BORNER K, GLATZEL P D, KOEPE P, LODE H: Reduced enteral absorption of ciprofloxacin in the presence of antacids. *Eur J Clin Microbiol* 4: 345, 1985
- PREHEIM L C, CUEVAS T C, ROCCAFORTE J S, MELLENCAMP M A, BITTNER M J: Ciprofloxacin and antacids. *Lancet* II: 48, 1986
- FLEMING L W, MORELAND T A, STEWART W K, SCOTT A C: Ciprofloxacin and antacids. *Lancet* II: 294, 1986
- MAESEN F P V, DAVIES B I, GERAEDTS W H, SUMAJOW C A: Ofloxacin and antacids. *J Antimicrob Chemother* 19: 709~712, 1987
- RUBINSTEIN E, SEGEV S: Drug interactions of ciprofloxacin with other non-antibiotic agents. *Am J Med* 82 (Suppl. 4A): 119~123, 1987
- SHIBA K, SAITO A, MIYAHARA T, TACHIZAWA H, FUJIMOTO T: Effect of aluminum hydroxide, an antacid, on the pharmacokinetics of new quinolones in humans. *薬物動態* 3: 717~722, 1988
- PARPIA S H, NIX D E, HEJMANOWSKI L G, GOLDSTEIN H R, WILTON J H, SCHENTAG J J: Sucralfate reduces the gastrointestinal absorption of norfloxacin. *Antimicrob Agents Chemother* 33: 99~102, 1989
- GRASELA T H JR, SCHENTAG J J, SEDMAN A J, WILTON J

- H, THOMAS D J, SCHULTZ R W, LEBSACK M E, KINKEL A W : Inhibition of enoxacin absorption by antacids or ranitidine. *Antimicrob Agents Chemother* 33 : 615~617, 1989
- 13) NIX D E, WILTON J H, SCHENTAG J J, PARPIA S H, NORMAN A, HARVEY R : Inhibition of norfloxacin absorption by antacids and sucralfate. *Rev Infect Dis* 11 (Suppl. 5) : S1096, 1989
- 14) NIX D E, WATSON W A, LENER M E, FROST R W, KROL G, GOLDSTEIN H, LETTIERI J, SCHENTAG J J : Effects of aluminum and magnesium antacids and ranitidine on the absorption of ciprofloxacin. *Clin Pharmacol Ther* 46 : 700~705, 1989
- 15) WELLING P G : Interactions affecting drug absorption. *Clin Pharmacokinet* 9 : 404~434, 1984
- 16) OKAZAKI O, KURATA T, TACHIZAWA H : Studies on the mechanism of pharmacokinetic interaction of aluminum hydroxide, an antacid, with new quinolones in rats. *薬物動態* 3 : 387~394, 1988

EFFECT OF ANTACID ON GASTROINTESTINAL ABSORPTION OF FLEROXACIN IN HEALTHY HUMANS

KOHYA SHIBA, ATSUSHI SAITO, JINGORO SHIMADA, MASANOBU KAJI, SEJI HORI, MASAKI YOSHIDA and OSAMU SAKAI
 Second Department of Internal Medicine, Jikei University School of Medicine,
 3-25-8 Nishi-shinbashi, Minato-ku, Tokyo 105, Japan

HISAO KUSAJIMA, SHIZUKI SAITO, RYOZO ISHIDA and HIROSHI UCHIDA
 Central Research Laboratories, Kyorin Pharmaceutical Co., Ltd.

We investigated the effect of aluminum hydroxide, an antacid, on the gastrointestinal absorption of fleroxacin in six healthy male volunteers. Two hundred milligrams of fleroxacin was given orally to fasting subjects with and without 1 g of dried aluminum hydroxide gel.

The peak serum concentrations of unchanged drug were slightly reduced from 2.37 to 1.81 $\mu\text{g/ml}$ by concurrent administration of aluminum hydroxide, but no significant changes were found in the area under the serum concentration-time curve, time at which peak serum concentrations were achieved, and elimination half-life in serum. Furthermore, urinary excretion of fleroxacin and total drug over 48 h slightly decreased from 67.2 and 77.6 to 60.3 and 68.3%, respectively. We therefore concluded that the effect of aluminum hydroxide on the gastrointestinal absorption of fleroxacin was less than on other quinolonecarboxylic acid antimicrobial agents.