

Norfloxacinの胃腸管吸収に関する研究

—各種抗潰瘍剤の影響—

嶋田 甚五郎・堀 誠 治

聖マリアンナ医科大学微生物学教室*

同大学 難病治療研究センター臨床薬理部門

(平成3年12月16日受付・平成4年5月12日受理)

Norfloxacin (NFLX) の吸収におよぼす aluminum を含有する制酸剤 (乾燥水酸化アルミニウムゲル), 防御系抗潰瘍剤 (troxipide), H_2 受容体拮抗剤 (famotidine) の影響を健康成人6名を用いて検討した。NFLX 200 mg 空腹時投与と比較し, 乾燥水酸化アルミニウムゲル同時併用した場合, 最高血中濃度, AUC, 尿中回収率が有意に低下した。Troxipide を併用した場合, 吸収阻害はみられなかった。Famotidine を NFLX 投与8時間前に前投与した場合, 最高血中濃度が有意に低下したが, AUC, 尿中回収率には有意な低下は認められなかった。以上の結果より NFLX の適正使用には制酸剤, 抗潰瘍剤の併用に際しては臨床的に投与方法を十分に配慮すべきであることが明らかにされた。

Key words: norfloxacin, 制酸剤, 防御系抗潰瘍剤, H_2 受容体拮抗剤, 薬物動態

Norfloxacin (NFLX) は, 6位にフッ素, 7位にピペラジン環を導入し, 抗菌力の増強と抗菌スペクトラムの拡大を図った世界で初めてのニューキノロン系抗菌剤である¹⁾。NFLX以降, ofloxacin (OFLX), enoxacin (ENX), ciprofloxacin (CPFX), lomefloxacin (LFLX), tosufloxacin (TFLX) が開発され呼吸器, 尿路をはじめ各種領域感染症の治療剤として繁用されている。近年, これらニューキノロン系抗菌剤の腸管吸収が aluminum (Al) または magnesium (Mg) を含有する制酸剤の併用によって低下することが報告されている²⁻⁵⁾。その原因としては Al, Mg などの金属イオンとのキレートによる複合体形成が腸管吸収を低下させると推測されている^{2,7)}。今回, 我々は健康成人6名に乾燥水酸化アルミニウムゲル, troxipide, famotidine, NFLX を併用投与し, NFLX の吸収におよぼす影響を検討したので報告する。

I. 対象および実験方法

1. 対象

対象は Table 1 に示す通り年齢 25~30 歳 (27.8±2.0, 平均値±標準偏差), 体重 60~65 kg (62.8±1.6), 身長 165~184 cm (172.5±6.0) の健康成人6名である。被験者には試験に先立ち, 試験の目的, 内容等について説明し, 書面で納得同意を受けた。また, あらかじめ健康診断, 臨床検査を行ったが, 全例

に異常は認められなかった。

2. 試験方法

6名の被験者に NFLX を単独あるいは抗潰瘍剤と併用でコップ1杯の水で服用させた。被験者は前日午後11時から翌日午後12時までの食事を禁じ, それ以後は一定時刻に同一内容の食事を摂取させた。前日から試験終了時までの飲水は自由としたが, アルコールおよびカフェインを含む飲料は禁じた。NFLX, 抗潰瘍剤の投与量および投与方法は次の通りである。

① NFLX 単独群

NFLX 200 mg (バクシダール錠 100 mg, 2錠, 杏林製薬) を服用。

Table 1. Summary of studies in healthy male volunteers

Case no.	Age	Stature (cm)	Weight (kg)
1	30	175	60
2	26	172	65
3	29	165	62
4	25	170	63
5	27	169	63
6	30	184	64

* 神奈川県川崎市宮前区管生 2-16-1

② 制酸剤併用群

乾燥水酸化アルミニウムゲル1g(アルミゲル細粒, 中外製薬)をNFLX 200 mg と同時服用。

③ 防御系抗潰瘍剤併用群

Troxipide 100 mg (アプレース錠 100 mg, 杏林製薬)をNFLX 200 mg と同時服用。

④ H₂受容体拮抗剤併用群

胃液のpHのNFLX吸収におよぼす影響を検討するために、NFLX服用時に胃内のpHが中性付近になるように試験前夜にfamotidine 40 mg (ガスター20 mg 錠, 山之内製薬)を服用し、その8時間後にNFLX 200 mg を服用。

3. 血液および尿検体の採取

NFLX服用直前, 服用後30分, 1, 2, 4, 6, 8, 12, 24時間後に血液6 mlをそれぞれ採取した。同時に服用後0~2, 2~4, 4~6, 6~8, 8~12, 12~24時間で尿を採取した。血液は遠心分離を行い血清を採取し-20°Cに凍結保存した。尿検体は尿量を測定した後, 均一に攪拌しその50 mlを凍結保存した。

4. NFLX濃度測定法

NFLXの血清および尿中濃度は川原らの方法⁸⁾に順じて高速液体クロマトグラフィー(HPLC)を用いて測定した。

5. 解析方法

測定値の統計学的解析はDunnettの多重比較法を用いて行い, $p < 0.05$ を有意水準とした。各被験者の血清中のNFLXの濃度推移より最高血中濃度到達時間(T_{max}), 最高血中濃度(C_{max})を求めた。また消失相を一次速度式より解析し, 各症例の消失速度定数(k), 半減期($T_{1/2}$)を求めた。24時間までの血清中

濃度曲線下面積(AUC_{0→24})は台形法により算出し, 無限時間までのAUC_{0→∞}は, 24時間までの血清中濃度を消失速度定数で除した値を加えて算出した。

II. 結 果

このシリーズの4回にわたる臨床試験開始前および開始後において, 血圧, 脈拍, 体温, 各種臨床検査において全例に異常は認められなかった。また, 自覚的または他覚的的症状にも異常は認められなかった。Table 2はNFLXの投与前後の臨床検査値である。

1. 薬動学的解析

NFLX単独あるいは各種抗潰瘍剤併用時の血中動態についてはTable 3およびFig. 1に, 薬動学的パラメーターについてはTable 4に示した。

乾燥水酸化アルミニウムゲル併用群ではすべての症例において吸収が低下しており, C_{max} ($p < 0.05$)およびAUC_{0→∞} ($p < 0.05$)がNFLX単独群に比べ有意に減少していた。Troloxipideの併用群ではNFLXの吸収が阻害されず, むしろ吸収促進の傾向があることが示唆された。Famotidine併用群では単独投与に比べ T_{max} の延長が, また C_{max} ($p < 0.05$), AUC_{0→∞}の軽度減少が認められた。

2. 尿中排泄率

NFLX単独あるいは各種抗潰瘍剤と併用時の尿中排泄率についてはTables 5, 6及びFig. 2に示した。

乾燥水酸化アルミニウムゲル併用群ではNFLX単独群に比べ有意($p < 0.01$)に尿中排泄率が減少していた。Troloxipide併用群ではNFLX単独群より尿中回収率が増加していたが, famotidine併用群では減

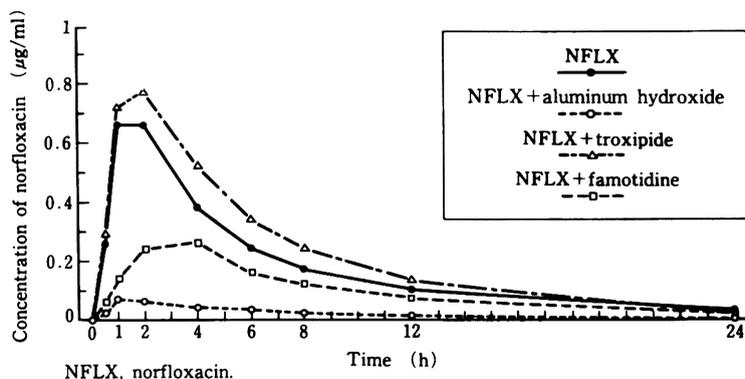


Fig. 1. Serum concentration of norfloxacin in 6 healthy volunteers after oral administration of 200 mg of norfloxacin with and without 3 drugs.

Table 2. Laboratory findings before and after oral administration of 200 mg of norfloxacin

Case no.	1		2		3		4		5		6	
	before	after										
RBC	512	501	447	461	482	460	503	484	515	543	477	486
Hb	15.5	15.3	14.9	15.0	15.4	14.6	15.6	14.9	15.5	16.1	15.5	15.5
Ht	46.7	45.5	43.9	45.5	45.9	44.1	45.3	44.0	45.9	48.8	46.2	47.4
WBC	8.1	6.2	10.2	7.9	5.8	6.8	5.6	5.9	6.1	7.2	4.4	4.7
Platelet	278	255	375	350	200	202	280	287	240	235	195	212
S-GOT	11	9	12	12	11	8	14	13	14	17	16	14
S-GPT	5	7	10	12	8	9	21	21	8	15	9	11
ALP	2.1	2.0	2.0	2.0	2.0	1.9	1.8	1.6	2.0	2.0	2.4	2.3
Total Bilirubin	1.1	0.8	0.6	0.5	0.8	0.3	0.7	0.6	0.6	0.7	1.1	0.8
LDH	165	168	181	176	179	199	182	170	185	161	204	194
BUN	14	16	12	12	19	18	12	18	11	12	10	11
Ccr	1.1	1.3	1.0	1.2	0.7	0.9	0.7	0.9	0.9	0.9	0.9	0.9
Protein in Urine	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Urobilinogen	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
Urinary sediment												
RBC /HPF	0-1	0-1	0-1	0-1	0-1	0-1	0-1	0-1	0-1	0-1	0-2	0-1
WBC /HPF	0-2	0-1	0-2	0-1	0-1	0-1	2-3	0-1	1-2	0-1	0-1	0-1
Plasma electrolyte												
Na	144	140	142	142	142	144	143	145	141	140	142	141
K	4.4	3.8	4.3	4.3	4.4	4.3	3.9	4.0	4.3	4.1	4.8	4.9
Cl	104	103	106	106	104	110	104	107	103	103	102	103

Table 3. Serum concentration of norfloxacin in 6 healthy volunteers after oral administration of 200 mg of norfloxacin with and without 3 antiulcer drugs

Administration	Serum concentration of norfloxacin ($\mu\text{g/ml}$)							
	0.5 h	1 h	2 h	4 h	6 h	8 h	12 h	24 h
Norfloxacin	0.26 ± 0.24	0.66 ± 0.22	0.66 ± 0.36	0.38 ± 0.14	0.24 ± 0.09	0.17 ± 0.06	0.10 ± 0.03	0.03 ± 0.01
Norfloxacin + aluminum hydroxide	0.02 ± 0.01	0.07 ± 0.02	0.06 ± 0.02	0.04 ± 0.01	0.03 ± 0.01	0.02 ± 0	0.01 ± 0.01	ND
Norfloxacin + troxipide	0.29 ± 0.25	0.72 ± 0.45	0.77 ± 0.41	0.52 ± 0.22	0.34 ± 0.14	0.24 ± 0.10	0.13 ± 0.05	0.02 ± 0.01
Norfloxacin + famotidine	0.06 ± 0.07	0.14 ± 0.13	0.24 ± 0.15	0.26 ± 0.11	0.16 ± 0.07	0.12 ± 0.05	0.07 ± 0.03	0.02 ± 0.01

Mean \pm SD

Table 4. Pharmacokinetic parameters of norfloxacin after oral administration of 200 mg of norfloxacin with and without 3 antiulcer drugs

Parameters	Norfloxacin	Norfloxacin aluminum hydroxide	Norfloxacin troxipide	Norfloxacin famotidine
T_{\max} (h)	1.33 \pm 0.47	1.25 \pm 0.38	1.83 \pm 1.07	2.67 \pm 1.37
C_{\max} ($\mu\text{g/ml}$)	0.82 \pm 0.29	0.07 \pm 0.02*	0.90 \pm 0.44	0.31 \pm 0.14*
$T_{1/2}$ (h)	5.82 \pm 0.72	4.33 \pm 1.03	4.70 \pm 1.16	6.76 \pm 3.02
k	0.12 \pm 0.01	0.17 \pm 0.05	0.16 \pm 0.03	0.12 \pm 0.04
AUC $0 \rightarrow \infty$	4.65 \pm 1.48	0.43 \pm 0.10*	5.62 \pm 2.18	3.12 \pm 1.21

* $p < 0.05$

Mean \pm SD

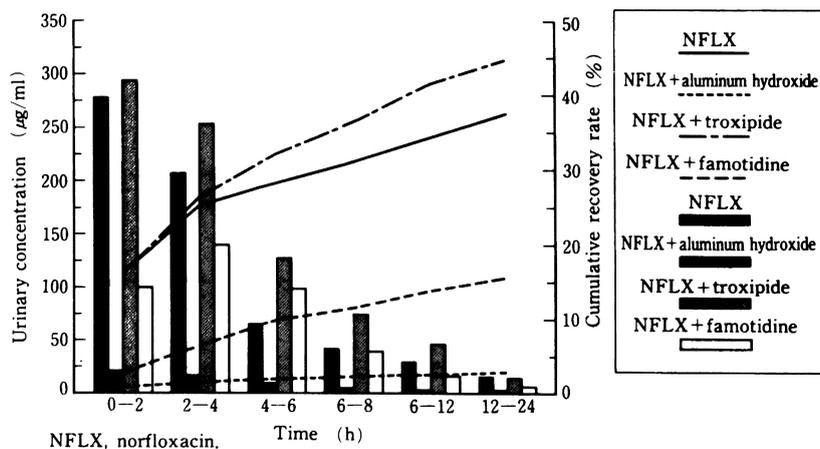


Fig. 2. Urinary concentration and recovery rate of norfloxacin in 6 healthy volunteers after oral administration of 200 mg of norfloxacin.

Table 5. Urinary concentration of norfloxacin in 6 healthy volunteers after oral administration of 200 mg of norfloxacin with and without 3 antiulcer drugs

Administration	Urinary concentration of norfloxacin ($\mu\text{g/ml}$)					
	0~2 h	2~4 h	4~6 h	6~8 h	8~12 h	12~24 h
Norfloxacin	279.2 ± 171.6	208.2 ± 159.0	65.4 ± 20.3	43.0 ± 9.0	30.2 ± 20.0	16.7 ± 8.8
Norfloxacin + aluminum hydroxide	21.2 ± 12.9	17.1 ± 6.9	9.5 ± 4.3	5.0 ± 1.4	2.1 ± 1.0	2.3 ± 0.5
Norfloxacin + troxipide	294.3 ± 196.2	253.9 ± 385.2	127.3 ± 152.3	74.2 ± 65.8	46.3 ± 38.4	14.6 ± 11.6
Norfloxacin + famotidine	100.4 ± 85.5	139.5 ± 106.8	98.8 ± 61.4	39.4 ± 18.8	16.3 ± 11.0	7.0 ± 3.0

Mean \pm SD

Table 6. Cumulative urinary recovery of norfloxacin in 6 healthy volunteers after oral administration of 200 mg of norfloxacin with and without 3 antiulcer drugs

Administration	Cumulative recovery of norfloxacin (%)					
	0~2 h	2~4 h	4~6 h	6~8 h	8~12 h	12~24 h
Norfloxacin	16.0 ± 19.7	25.3 ± 21.2	28.3 ± 20.5	31.0 ± 21.0	34.4 ± 21.5	37.5 ± 22.4
Norfloxacin + aluminum hydroxide	0.75 ± 0.3	1.4 ± 0.4	1.8 ± 0.5	2.1 ± 0.6	2.4 ± 0.6	2.8 ± 0.6
Norfloxacin + troxipide	16.0 ± 13.6	26.3 ± 16.7	32.1 ± 19.2	36.4 ± 20.9	41.4 ± 22.6	44.7 ± 23.4
Norfloxacin + famotidine	2.7 ± 2.5	6.3 ± 2.6	9.8 ± 4.0	11.4 ± 4.6	13.8 ± 5.6	15.6 ± 5.9

Mean \pm SD

少していることが認められた。

III. 考 察

ニューキノロン剤の開発には目ざましいものがあり、NFLX以降多くの薬剤が臨床に供されてきた。その臨床における使用頻度の増加とともに種々の問題が明らかになってきた。そのひとつがAl, Mgを含有する制酸剤との併用による胃腸管吸収の低下である。Hoeffkenら⁹⁾によって、健康成人においてCPF_XとAl, Mgを含有する制酸剤を併用すると胃腸管吸収が低下すると報告された。以後NFLX^{2,3)}, OFLX^{2,3)}, LFLX⁴⁾, feroxacin⁵⁾など種々のニューキノロン剤で同様の報告がなされている。程度の差はあれすべてのニューキノロン剤で吸収低下が認められている。その機序としてはキレートによる複合体形成^{2,7)}、消化管

内pH上昇による薬物溶解性の変化など多くの説があるが、いまだ十分には解明されていない。ニューキノロン剤と制酸剤併用による吸収低下に関してはキレートが最も有力視されている。Polkら⁹⁾は硫酸第一鉄剤とCPF_X、柴ら¹⁰⁾は硫酸第一鉄剤とlevofloxacin (LVFX)を同時併用すると吸収が低下すると報告しているので、これら金属とのキレートによる吸収低下は疑いのないところである。我々は乾燥水酸化アルミニウムゲル以外の抗潰瘍剤併用によるNFLX吸収におよぼす他の要因について調べるためにH₂受容体拮抗剤であるfamotidine、防御系抗潰瘍剤troxipideのNFLX吸収におよぼす影響を検討した。

胃液のpHの吸収におよぼす影響を検討する目的でfamotidineをNFLX服用8時間前に服用し、血中動

態を測定した。渡辺ら¹¹⁾の報告によると就寝前に famotidine 40 mg を1回投与すると朝食前まで胃内 pH が7付近であることが報告されている。食事によって胃内 pH は1.5~2まで低下するが、今回の試験では朝食を摂取していないので胃内 pH が中性に近いところであると推測される。Famotidine 製剤には滑沢剤としてステアリン酸マグネシウムが含有されているがその量は微量であり、また NFLX は8時間後に投与することより吸収にはほとんど影響をおよぼさないと考えられる。したがって famotidine 前投与による吸収低下は胃内 pH によるところが大きい。今回の試験では連続的に胃内 pH および酸分泌量などを測定していないので断定することはできないが、制酸剤によるニューキノロン剤の吸収低下にはキレート以外に胃内 pH がかわっていると推測される結果となった。

防御系抗潰瘍剤 troxipide を併用した場合、有意差はないが C_{max} , AUC $0 \rightarrow \infty$, 尿中回収率とも併用により上昇しており、troxipide の併用により NFLX の吸収が高まっていることが示唆された。Troxipide の主な薬理作用としては胃粘膜血流増加作用、prostaglandin 増加作用などがある。Troxipide と NFLX は同時服用しているの、その機序として troxipide により胃腸管の微小循環が増加され、NFLX の吸収が増加した可能性が高いことが示唆された。しかし、柴ら¹¹⁾は、troxipide と類似の薬理作用を有する防御系抗潰瘍剤 cetraxate と OFLX を併用した場合、穴戸ら¹²⁾は防御系抗潰瘍剤 teprenone と OFLX を併用した場合、OFLX の吸収にはまったく影響をおよぼさなかったと報告している。

今回の成績より、NFLX の適正使用には制酸剤、抗潰瘍剤の併用に際しては臨床的に投与法を十分に配慮すべきであることが明らかになった。

IV. ま と め

1. 乾燥水酸化アルミニウムゲルとの併用で NFLX の吸収は有意に低下した。

2. 防御系抗潰瘍剤 troxipide の併用により NFLX の吸収は阻害されなかった。

3. H_2 受容体拮抗剤 famotidine の前投与により NFLX の C_{max} が有意に低下した。

文 献

1) Ito A, Hirai K, Inoue M, Koga H, Suzue S, Irikura T, Mitsuhashi S: In vitro antibacterial

activity of AM-715, a new nalidixic acid analog. *Antimicrob. Agent & Chemoth.* 17: 103~108, 1980

- 2) 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
- 3) 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
- 4) 穴戸春美, 松本慶蔵, 永武 毅, 田淵純宏: 新キノロン剤 NY-198 の胃腸管吸収に関する研究—cross-over 法におけ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—. *Chemotherapy* 36 (S-2): 256~263, 1988
- 5) 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, 草嶋久生, 斎藤静樹, 石田了三, 内田 広: 健康人における fleroxacin の胃腸管吸収に及ぼす制酸剤の影響. *Chemotherapy* 38 (S-2): 344~349, 1988
- 6) Hoeffken G, Bornen K, Glatzel P D, Koeppel P, Lode H: Reduced enteral absorption of ciprofloxacin in the presence of antacids. *Eur. J. Clin. Microbiol.* 4: 345, 1985
- 7) Polk R E: Drug - drug interaction with ciprofloxacin and other fluoroquinolones. *Am. J. Med.* 87 (S-54), 76 S~81 S, 1989
- 8) 川原富美男, 大家 毅, 小室正勝, 金子 聡, 内田広, 斎藤哉: AM-715 のヒトにおける代謝に関する研究—高速液体クロマトグラフィーによる—. *Chemotherapy* 29 (S-4): 136~145, 1981
- 9) Polk R E: Effect of ferrors sulfate and multivitamins with zinc on absorption of ciprofloxacin in normal volunteers. *Antimicrob. Agent Chemother.* 33: 1841~1844, 1989
- 10) Shiba K, Okazaki O, Aoki H, Sakai O, Shimada J: Inhibition of DR-3355 absorption by metal ions. *ICAAC*, No. 594, 1991
- 11) 渡辺伸一郎, 平沢 豊, 竹田昌弘, 橋本 洋, 白鳥敬子, 丸山正隆, 黒川きみえ, 竹内 正: Famotidine 40 mg 1日1回就寝前投与の24時間以内酸度に及ぼす影響—健康人における検討—. *消化器科* 8: 234~242, 1988
- 12) 柴 孝也, 吉田正樹, 堀 誠治, 嶋田甚五郎, 斎藤篤, 酒井 紀: ニューキノロン剤の吸収・排泄に及ぼす制酸剤の影響 (第IV報)—OFLX と消化性潰瘍剤, 第39回日本化学療法学会総会抄録集, p 134, 1991
- 13) 穴戸春美, 永井英明, 鈴木 伸: ニューキノロン剤の吸収に及ぼす3種類の胃炎・消化性潰瘍治療剤の影響, 第39回日本化学療法学会総会抄録集, p 135, 1991

Effect of antiulcer drugs on gastrointestinal absorption of norfloxacin

Jingoro Shimada and Seiji Hori

Department of Microbiology and Medicine, Division of Clinical Pharmacology,
Institute of Medical Science, St. Marianna University School of
Medicine, 2-16-1 Sugao, Miyamae-ku, Kawasaki, 216, Japan

We studied the effect of antiulcer drugs such as aluminum hydroxide gel, troxipide and famotidine on the gastrointestinal absorption of norfloxacin in six healthy adult volunteers. Two hundred milligrams of norfloxacin was given orally to each subject in a fasting state with or without the antiulcer drugs. The peak serum concentration (C_{max}), area under the serum concentration-time curve (AUC) and urinary recovery rate of norfloxacin were significantly decreased by the concurrent administration of aluminum hydroxide gel. The concomitant use of troxipide did not affect the absorption of norfloxacin. The C_{max} of norfloxacin was significantly decreased by pre-medication famotidine 8 hours before the administration of norfloxacin but no significant changes were found in the AUC or the urinary recovery rate. In conclusion, we should administer antiulcer drugs carefully when used in combination therapy with norfloxacin.