

Sparfloxacin の薬物動態におよぼす鉄剤の影響

金光 敬二・堀 誠治・柳川 明・嶋田甚五郎
聖マリアンナ医科大学難病治療研究センター*

(平成5年7月6日受付・平成5年9月17日受理)

キノロン薬と鉄剤の併用投与によりキノロン薬の吸収低下が起こることが報告されている。今回、我々は大日本製薬㈱で開発された sparfloxacin (SPFX) と鉄剤併用投与時の SPFX の薬物動態について、ラットおよび健常人を対象に既存のニューキノロン薬 (levofloxacin: LVFX, ofloxacin: OFLX, norfloxacin: NFLX) と比較検討した。

1. ラットでの成績

各ニューキノロン薬 20 mg/kg と鉄剤 100 mg/kg 併用投与時の C_{max} および AUC_{0-8} の減少率は、SPFX で 38% と 27% であり、OFLX (それぞれ 63% と 43%)、LVFX (62% と 49%) および NFLX (87% と 74%) に比較し、SPFX の減少率もっとも小さかった。また、ラット空腸ループからの吸収量は鉄剤併用投与により、SPFX で 35%、OFLX 53%、LVFX で 45%、NFLX で 97% 減少した。

2. 健常人での成績

SPFX および NFLX 各 200 mg と $FeSO_4 \cdot 5H_2O$ 併用投与時の C_{max} 、 AUC_{0-8} および尿中回収率の減少率は、SPFX で 46%、28%、27%、NFLX で 82%、51%、78% であり、鉄剤併用投与の影響は SPFX の方が少なかった。

以上、鉄剤との併用投与による SPFX の吸収に対する影響は比較的少なく、治療効果に大きな影響は与えないと考えられるが、他のニューキノロン薬と同様 SPFX においても吸収阻害に留意する必要がある。

Key words: sparfloxacin, norfloxacin, 鉄剤, 薬物動態

ニューキノロン系合成抗菌薬 sparfloxacin (SPFX) は黄色ブドウ球菌、肺炎球菌を含むグラム陽性菌、グラム陰性菌、嫌気性菌、クラミジア、マイコプラズマ、結核菌ならびに非定型抗酸菌などに広く抗菌作用を示し、その抗菌力は既存の同系薬剤の中ではもっとも強い部類に属する^{1,2)}。

近年、種々のニューキノロン系薬とアルミニウム (Al) やマグネシウム (Mg) を含有する制酸剤を併用投与した場合、ニューキノロン系薬剤の血漿中濃度が低下あるいは尿中排泄率が減少するとの報告が数多くみられる³⁻⁷⁾。その原因は制酸剤から遊離した Al^{3+} や Mg^{2+} などの金属イオンとニューキノロン薬がキレートを形成し、そのためにニューキノロン薬の腸管からの吸収が低下すると推測されている^{8,9)}。制酸剤以外にも金属を含有する製剤が日常の診療では使用されており、これらの製剤に含まれる金属カチオン (Fe^{2+} , Ca^{2+} , Zn^{2+} 等) もニューキノロン系薬とのキレート形成能を有し、そのためにニューキノロン系薬の

消化管からの吸収が減少することがあると報告されている^{3,4,10-12)}。我々は水酸化アルミニウムゲルの SPFX の薬物動態におよぼす影響についてはすでに健常人で検討し、血漿中濃度および尿中排泄におよぼす影響は同系統の他剤と比較して軽度であることを報告した¹³⁾。今回我々は日常の診療で汎用されている金属を含有する製剤の中から鉄剤を選び、SPFX との併用投与時の薬物動態におよぼす影響をラットおよびヒトで既存のニューキノロン系薬を対照として比較検討したので報告する。

I. 試験方法

1. ラット

1) 薬物および試薬

5-Amino-1-cyclopropyl-7-(cis-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-6,8-difluoro-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinolinecarboxylic acid (SPFX), norfloxacin (NFLX), ofloxacin (OFLX), levofloxacin (LVFX) は大日本製薬株式会社より提供されたものを使用し

*川崎市宮前区蒼生 2-16-1

た。硫酸第一鉄（7水和物）は和光純薬株式会社、ペントバルビタールはダイナボット株式会社より購入し、その他の試薬は市販特級品を使用した。

2) 実験動物

6週齢の雄性SD系ラット（日本クレアより購入）、体重185~230gを用いた。薬物投与16時間前より試験終了時まで絶食としたが、水は自由に摂取させた。

3) 薬物の投与

In vivo 併用投与試験: 各ニューキノロン薬は0.5%トラガント液に懸濁し、20 mg/kg (1 ml/kg) を単回経口投与した。硫酸第一鉄は0.5%トラガント液に溶解し、100 mg/kg (1 ml/kg) をニューキノロン薬投与直後に経口投与した。コントロール群では各ニューキノロン薬投与直後に0.5%トラガント液を1 ml/kgの割合で経口投与した。

In situ 吸収試験: 山口らの方法¹⁴⁾に従い、動物をペントバルビタール麻酔下、空腸に約5cmのループを作製した。各ニューキノロン薬は0.5%トラガント液に懸濁し、0.2 mg/0.1 mlをループ内に投与した。硫酸第一鉄は0.5%トラガント液に溶解し、1 mg/0.1 mlをニューキノロン薬投与直後にループ内に投与した。コントロール群では各ニューキノロン薬投与直後に0.5%トラガント液を0.1 ml投与した。

4) 試料の採取

In vivo 併用投与試験: 血液は薬物投与後0.25, 0.5, 1, 2, 4, 6, 8時間にエーテル麻酔下に心臓穿刺にて得た。血液は2,500 rpm×10分遠心分離し、得られた血漿は分析時まで-20°Cで凍結保存した。

In situ 吸収試験: 薬物投与15分後にループ内容物を0.05 M NaOH液にて洗浄し、未吸収薬物を回収した。この洗浄液は分析時まで-20°Cで凍結保存した。

5) ニューキノロン薬の定量

血漿中濃度: 血漿0.1 mlに内部標準物質を含むアセトニトリル0.1 mlを添加して除蛋白し、遠心分離により得た上清を蒸発乾固後、5%酢酸0.1 mlにて溶解し、HPLCにて測定した。

ループ内洗浄液中濃度: ループ洗浄液1 mlに内部標準物質のメタノール溶液を0.1 ml添加し、HPLCにて測定した。

HPLCはYMC-Pack ODS-A (150 mm×6 mm ID, 山村化学株式会社)のカラムを使用し、カラム温度は55°C、注入量は25 µl、移動相はSPFXでは5%酢酸-メタノール-アセトニトリル (85:7.5:7.5, vol/vol)、OFLX, LVFX, NFLXでは5%酢酸-メタノール-アセトニトリル (80:10:10, vol/vol)と

し、流速は1.5 ml/minとした。薬物の検出は分光測定法により行い、SPFXは364 nm、OFLX, LVFX, NFLXは330 nmで検出した。

6) 薬物動態学検討

最高血漿中濃度 (C_{max}) および最高血漿中濃度到達時間 (T_{max}) は測定値より求めた。血漿中消失速度定数 (k_{el}) は最小二乗法により求めた。血漿中消失半減期 ($T_{1/2}$) は $0.693/k_{el}$ より算出した。投与開始時より最終測定時までの血漿中濃度-時間曲線下面積 (AUC) は台形法により求め、 $AUC_{0-\infty}$ はAUCを無限大時間まで外挿することにより求め、最終測定時点の血漿中濃度を k_{el} で除した値を加えることにより求めた。

7) 薬動力学パラメーターの解析

解析は最高血漿中濃度 (C_{max})、最高血漿中濃度到達時間 (T_{max})、血漿中消失半減期 ($T_{1/2}$)、血漿中濃度-時間曲線下面積 (AUC_{0-8})、空腸ループからの吸収率について行い、SPFXとOFLX, LVFX, NFLX間の検定を行った。検定にはStudentのt検定を用い、有意水準は5%とした。

2. 健常人

1) 薬物

SPFXは大日本製薬株式会社から提供されたAT-4140 100 mg錠を、NFLXはバクシダール錠 100 mg[®] (杏林製薬株式会社)、鉄剤はフェログラデュメット錠 105 mg[®] (大日本製薬株式会社)を使用した。

2) 被検者

通常健康診断の結果、健常であると判断された成人男子志願者6名を被検者とした。被検者の年齢は21歳~24歳 (平均22.5歳)、体重は56 kg~67 kg (平均63 kg)であった。被検者は試験期間中は医師の管理下におき、薬剤服用後48時間までは禁酒とし、コーヒー等のカフェイン含有飲料および喫煙については、服用後4時間まで禁止した。被検者は薬剤服用前12時間および薬剤服用後4時間までは絶食とした。

3) 被検者の同意

本試験は医療法人晃進会たま日吉台病院の治験審査委員会の承認を得た上で同病院において実施した。被検者には試験開始に先立ち試験の目的および方法、試験薬の性質、予期される危険性、被検者が試験への参加に同意した場合であっても随時これを撤回できること、その他被検者の人権の保護に関し必要な事項について説明し、本試験に参加することの同意を文書により得た。

4) 試験方法

試験はクロスオーバー法により行い、同一被検者に

SPFX あるいは NFLX を単独またはそれぞれの薬剤と鉄剤を同時併用投与した。なお、各試験時期の間隔は1週間以上とした。各薬剤の投与量は SPFX 200 mg, NFLX 200 mg, 鉄剤 525 mg とし、薬剤は早朝空腹時に 100 ml の水とともに服用させた。

5) 試料の採取

血液は服用直前、服用後 1, 2, 4, 6, 8, 12, 24, 48 時間目にヘパリン加試験管に採取した。血液は 3,000 rpm × 10 分遠心分離し、得られた血漿は分析時まで -20°C で凍結保存した。尿は服用後 0~24, 24~48 時間の間隔で採取し、尿量を計測後一定量を別容器に分取し分析時まで -20°C で凍結保存した。

6) ニューキノロン薬の定量

血漿中濃度: SPFX および NFLX の血漿中濃度測定は HPLC 法にて行い、試料の調整方法および HPLC の条件はラットの場合と同様とした。SPFX グルクロン酸抱合体 (SPFX-G) 濃度の測定は血漿 0.1 ml に 1 M NaOH 0.05 ml を添加し、SPFX-G を加水分解後、内部標準物質を含むアセトニトリル 0.2 ml を添加した。以後の手順はラットの場合と同様とした。尿中濃度: 尿 0.2 ml に内部標準物質を含む 5% 酢酸 0.2 ml を添加し、遠心分離で得た上清の一部を HPLC にて測定した。HPLC の条件は移動相以外は血漿中濃度測定の場合と同様とした。移動相は初期溶媒として 5% 酢酸—メタノール (90:10, vol/vol) を用い、試料注入後、SPFX 測定時には同組成 64:36 (vol/vol) まで 13 分間の、NFLX 測定時では同組成 75:25 (vol/vol) まで 15 分間の linear gradient を行った。

尿中 SPFX-G の測定は尿 0.2 ml に 1 M NaOH 0.05 ml を添加し、SPFX-G を加水分解後、内部標準物質を含む 5% 酢酸 0.2 ml を添加した。以後の手順は尿中濃度の測定の場合と同様とした。

なお、SPFX-G 濃度は NaOH 処理後の SPFX 濃度より NaOH 未処理の SPFX 濃度を差し引いて求めた。

7) 薬物動態学検討および解析

薬動学的パラメーターの算出はラットの場合と同様に行った。 C_{\max} , T_{\max} , $T_{1/2}$, $AUC_{0-\infty}$ および尿中排泄率について各薬剤毎に、単独投与時と併用投与時を Student の t -検定により検定し、有意水準は 5% とした。

なお、本試験は平成 4 年 3 月 1 日~平成 4 年 5 月 31 日に実施した。

II. 試験結果

1) ラットでの成績

SPFX, NFLX, OFLX, LVFX の血漿中濃度を Fig.1 および Table 1 に示す。ラットに各ニューキノロン薬 20 mg/kg と鉄剤 100 mg/kg を併用投与すると、いずれのニューキノロン薬も血漿中濃度が減少し、相互作用が認められた。その減少の程度がもっとも小さいのは SPFX であり、 C_{\max} および AUC_{0-8} の減少率はそれぞれ 38%, 27% であった。OFLX の同減少率は 63%, 43% で LVFX の 62%, 49% とほぼ同程度であり、両薬剤ともに SPFX より大きく減少した。もっとも減少率の大きかったのは NFLX で C_{\max} が 87%, AUC_{0-8} が 74% 減少した。

ラット空腸ループからの吸収量は、鉄剤を併用投与すると SPFX で 35%, OFLX で 53%, LVFX で 45%, NFLX で 97% 低下した。これらはラットにおける C_{\max} , AUC_{0-8} の減少率とほぼ対応しており、その順序もほぼ一致した。

2) 健常人での成績

SPFX および NFLX の単独および鉄剤併用投与後 48 時間までの血漿中濃度の推移を Fig. 2 a, b に示す。SPFX の血漿中濃度は鉄剤の併用投与により、投与後 2 時間から単独投与時に比し有意に低下した。一方、NFLX の血漿中濃度は鉄剤の併用投与により投与後 1 時間より有意に低下した。SPFX および NFLX の薬動学パラメーターおよび尿中排泄率を Table 2 に示す。SPFX の C_{\max} は単独投与時 0.57 $\mu\text{g/ml}$ が鉄剤併用投与により 0.31 $\mu\text{g/ml}$ と 46% 低下し ($P < 0.01$)、NFLX では 0.53 $\mu\text{g/ml}$ が 0.09 $\mu\text{g/ml}$ と 82% 低下した ($P < 0.01$)。

T_{\max} および $T_{1/2}$ は SPFX では鉄剤併用投与による有意な変化は認められなかった。一方、NFLX の場合、 T_{\max} は 1.7 時間から 9.0 時間に遅延し、 $T_{1/2}$ は算出不能であった。

$AUC_{0-\infty}$ は、SPFX では 12.73 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ が鉄剤の併用投与により 9.15 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ と 28% ($P < 0.05$) 低下し、NFLX では 3.09 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ が 1.52 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ と 51% 低下した。

投与後 48 時間までの尿中排泄率は鉄剤の併用投与により SPFX で 27% ($P < 0.05$)、NFLX で 78% ($P < 0.01$) といずれも有意な減少がみられた。以上の薬動学パラメーターおよび尿中排泄率におよぼす鉄剤併用投与による影響は SPFX では NFLX より低いものであった。

SPFX 単独および鉄剤併用投与後 48 時間までの SPFX-G の血漿中濃度の推移を Fig. 3 に示す。SPFX-G の血漿中濃度は鉄剤の併用投与により、投与後 6 時間から 24 時間まで単独投与時に比し有意に

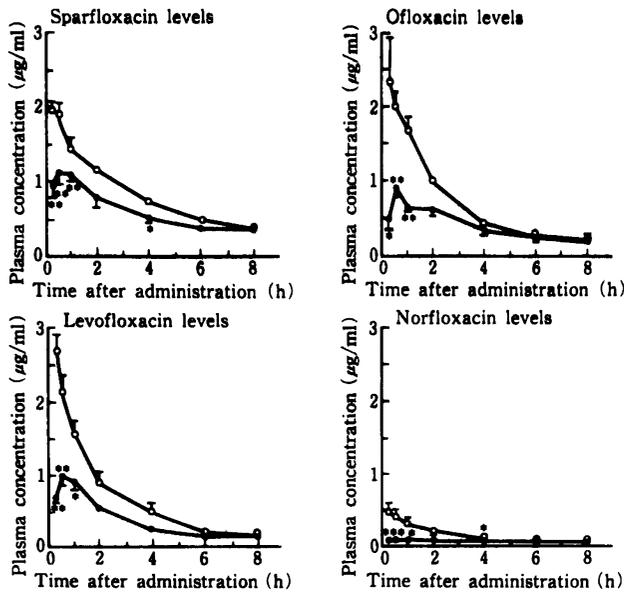


Fig. 1. Plasma levels of Sparfloxacin, ofloxacin, levofloxacin and norfloxacin after a single oral dose (20 mg) in rats with (●) or without (○) concurrent FeSO_4 (100 mg/kg).

Values are means of results in 5 rats \pm S. E.

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

Table 1. Pharmacokinetic parameters of sparfloxacin, ofloxacin, levofloxacin, norfloxacin after a single oral dose (20 mg/kg) in rats with or without concurrent FeSO_4 (100 mg/kg)

Drug	C_{\max} ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	T_{\max} (h)	$T_{1/2}$ (h)	AUC_{0-8} ($\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{ml}$)	In situ % absorbed ¹⁾
SPFX	1.98 ± 0.11	0.35 ± 0.06	3.60 ± 0.05	6.66 ± 0.31	59.7 ± 3.5
SPFX with FeSO_4	$1.23 \pm 0.10^{**}$ (38)	0.60 ± 0.10	4.35 ± 0.36	$4.85 \pm 0.42^{**}$ (27)	$38.8 \pm 3.3^{**}$ (35)
OFLX	2.54 ± 0.54	0.50 ± 0.14	2.81 ± 0.21	5.70 ± 0.32	61.9 ± 3.6
OFLX with FeSO_4	$0.93 \pm 0.07^{**}$ (63)	0.45 ± 0.05	3.86 ± 0.52	$3.24 \pm 0.38^{**}$ (43)	$28.9 \pm 0.6^{**}$ (53)
LVFX	2.67 ± 0.23	0.25 ± 0.00	2.63 ± 0.22	6.03 ± 0.54	56.9 ± 3.7
LVFX with FeSO_4	$1.01 \pm 0.13^{**}$ (62)	$0.70 \pm 0.12^*$	3.11 ± 0.28	$3.05 \pm 0.16^*$ (49)	$31.3 \pm 1.7^{**}$ (45)
NFLX	0.47 ± 0.10	0.30 ± 0.05	2.30 ± 0.26	1.04 ± 0.20	31.7 ± 4.5
NFLX with FeSO_4	$0.06 \pm 0.00^*$ (87)	0.60 ± 0.10	2)	$0.27 \pm 0.00^{**}$ (74)	$0.9 \pm 1.9^{**}$ (97)

Values are means of results in 5 rats \pm S.E.

Values in parentheses are percentage reductions in comparison with the absence of FeSO_4 administration (regimen)

* $P < 0.05$, ** $P < 0.05$, significantly less compared with the new-quinolone alone.

¹⁾ Absorption rate from a jejunal loop (approx. 5 cm) containing the new quinolon (0.2 mg) with or without FeSO_4 (1 mg) during a 15 min period.

²⁾ not calculated.

SPFX: sparfloxacin, OFLX: ofloxacin, LVFX: levofloxacin, NFLX: norfloxacin

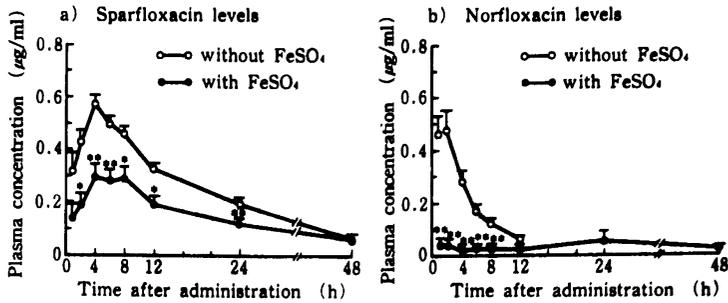


Fig. 2. Plasma levels of sparfloxacin (a) and norfloxacin (b) after a single oral dose (200 mg) in healthy Volunteers with (●) or without (○) concurrent FeSO₄ (525 mg).

Values are means of results in 6 volunteers ± S.E.

*P<0.05, **P<0.01

Table 2. Pharmacokinetic parameters of sparfloxacin, sparfloxacin-G and norfloxacin after a single oral dose (200 mg) in healthy volunteers with or without concurrent FeSO₄ (525 mg)

Drug administered	levels of drug	C _{max} (µg/ml)	T _{max} (h)	T _{1/2} (h)	AUC _{0-∞} (µg·h/ml)	Urinary recovery (%) ¹⁾
SPFX	SPFX	0.574±0.333	3.7±0.3	15.3±0.8	12.73±0.62	11.48±0.75
SPFX with FeSO ₄	SPFX	0.309±0.044** (46)	5.3±0.8	19.6±2.2	9.15±1.55* (28)	8.37±0.74* (27)
SPFX	SPFX-G ²⁾	0.282±0.030	5.0±1.3	11.6±1.5	4.70±0.54	23.07±2.21
SPFX with FeSO ₄	SPFX-G	0.297±0.092 (-5)	2.8±0.5	13.3±3.2	2.68±0.53* (43)	16.13±1.92** (30)
NFLX	NFLX	0.531±0.072	1.7±0.2	3.7±0.2	3.09±0.40	33.28±3.92
NFLX with FeSO ₄	NFLX	0.093±0.026** (82)	9.0±4.7	3)	1.52±0.81 (51)	7.39±1.12** (78)

Values are means of results in 6 volunteers ± S.E.

Values in parentheses are percentage reductions in comparison with the absence of FeSO₄ administration (regimen)

* P<0.05, ** P<0.05, significantly less than with the new-quinolone alone.

¹⁾ during a 0-48 h period

²⁾ SPFX glucuronide

³⁾ Not calculated.

SPFX: sparfloxacin, NFLX: norfloxacin

低下した。C_{max}, T_{max} および T_{1/2} は鉄剤の併用投与による有意な影響を受けなかったが、AUC_{0-∞} は 4.70 µg·h/ml が 2.68 µg·h/ml と有意に低下し (P<0.05)、投与後 48 時間までの尿中排泄率も 23.07% が 16.13% と有意に低下した (P<0.01)。

なお、試験前後に実施した各種臨床検査成績には、特に異常変動は見られず、副作用も認められなかった。

III. 考 案

我々は日常の診療で頻用されている制酸剤とニューキノロン系抗菌薬の吸収阻害に関する検討を系統的に

実施している。

ニューキノロン系薬は制酸剤である乾燥水酸化アルミニウムゲルあるいは水酸化アルミニウムと水酸化マグネシウムの混合製剤を併用すると、血漿中濃度が低下することが知られている³⁻⁷⁾。この相互作用はニューキノロン系薬が制酸剤に含まれているアルミニウムあるいはマグネシウムイオンとキレートを形成することに起因すると推察されている^{6,8,9)}。制酸剤を併用投与することによりニューキノロン系抗菌薬の吸収阻害が生じた場合、血漿中濃度および病巣臓器での薬物濃度の低下をきたし、感受性菌に対する十分な薬物濃度

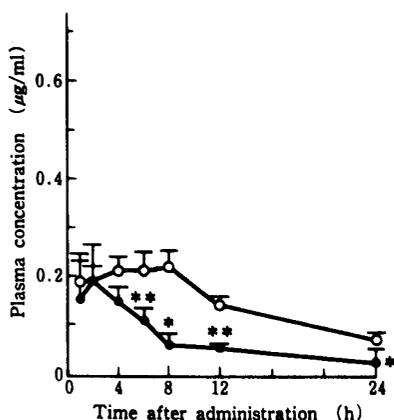


Fig. 3. Plasma levels of sparfloxacin-G after a single oral dose (200 mg) in healthy volunteers with (●) or without (○) concurrent FeSO₄ (525 mg).

Values are means of results in 6 volunteers ± S. E.

*P < 0.05, **P < 0.01

を維持することが困難となり、確実な臨床効果が期待できなくなる。

嶋田ら¹³⁾は、SPFX と制酸剤の相互作用を検討し、乾燥水酸化アルミニウムゲルの SPFX に対する影響は C_{max} で 22%, $AUC_{0-\infty}$ で 35%, 尿中の SPFX, SPFX-G 排泄率でそれぞれ 25%, 24% 単独投与時よりも低下したが、SPFX の吸収阻害の程度は既存のニューキノロン系抗菌薬と比較すると OFLX, lomefloxacin, enoxacin, NFLX よりかなり弱く, fleroxacin と同様に一番弱いグループに属することを報告している。

日常診療において使用される薬剤のなかには、アルミニウムあるいはマグネシウム以外の金属を含有する製剤が数多く見られ、鉄、亜鉛、ピスマス、カルシウムによってもニューキノロン系抗菌薬の血漿中濃度が低下あるいは尿中排泄率が減少することがあると報告されている³⁻⁵⁾。

今回、我々はこれらの金属のうち鉄を含有する製剤について検討を行った。Campbell N R ら¹⁵⁾の鉄含有製剤の薬剤相互作用に関する報告では、鉄含有製剤の吸収阻害は NFLX, CPFX のニューキノロン系抗菌薬、テトラサイクリン系薬、ペニシラミン、メチルドーパなど多くの薬剤で見られ、そのメカニズムは鉄と薬剤のキレート形成であると推察している。

投与量および投与方法を同一条件にしたラットで

の、鉄剤併用投与による血漿中濃度および *in situ* での吸収率におよぼす影響の程度は、SPFX < OFLX < LVFX < NFLX の順であり、SPFX がもっとも軽度であった。一方、ヒトにおける鉄剤併用投与時の SPFX の薬物動態に対する影響は、 C_{max} で 46%, $AUC_{0-\infty}$ で 28%, 尿中排泄率で 30% 単独投与時よりも低下したが、その程度は対照とした NFLX よりも軽度であった。また、吸収阻害の程度は同系統の薬剤である CPFX^{10,12)}, OFLX¹¹⁾, LVFX¹⁶⁾ とほぼ同じか、やや弱いものと考えられた。

SPFX の鉄剤による吸収阻害の程度は乾燥水酸化アルミニウムゲル併用投与の場合とほぼ同程度と考えられる¹³⁾。

SPFX の T_{max} および $T_{1/2}$ には鉄剤併用投与により有意な変化がみられず、尿中に排泄された SPFX と SPFX-G の比も単独投与時 0.50 が鉄剤併用投与時 0.52 と変化がみられなかった。

また、ラットの *in situ* 空腸ループを用いた吸収実験から鉄剤併用投与時に SPFX の吸収率が単独投与時に比し有意に低下し、その減少率は C_{max} および AUC_{0-8} の減少率とほぼ一致していた。これらの成績から、本試験でみられた SPFX の薬動力学パラメーターの低下は、吸収後の代謝の変化や排泄の変化によるものではなく、吸収量の低下によるものと考えられた。

キノロン系抗菌薬であるナリジクス酸は Al^{3+} , Mg^{2+} , Fe^{2+} および Ca^{2+} が共存すると、UV スペクトルが変化し、四塩化炭素に対する分配比が低下し、人口膜透過性が減少するなど、これら金属との複合体を形成していることを示す報告がなされている¹⁷⁾。種々の金属カチオン添加による UV スペクトルの変化は CPFX¹⁰⁾, OFLX¹⁸⁾ などでも報告されている。また、Polk ら⁹⁾は金属イオンとニューキノロン系抗菌薬の 4 位のオキソ基と 3 位のカルボキシル基がキレートを形成すると推定し、Shimada ら⁵⁾は重水中においてこれらの官能基と Al^{3+} および Mg^{2+} がキレートを形成することを ¹³C-NMR を用いて明らかにしている。このように SPFX の吸収阻害は、金属イオンとのキレート形成によるものと考えられ、消化管内で形成されたキレートは SPFX の物性を変化させ、腸管の膜透過性を減少させるためと考えられる。

今回の結果から、SPFX は鉄含有製剤と併用した場合でも吸収に対する影響は比較的少なく、治療効果にはそれほど大きな影響は与えないと考えられる。しかし、実際の診療においては金属を含有する製剤との併用時には、他のニューキノロン系抗菌薬と同様

SPFXにおいても吸収阻害に留意する必要があるであろう。

文 献

- 1) Kojima T, Inoue M, Mitsuhashi S: In vitro activity of AT-4140 against clinical bacterial isolates. *Antimicrob. Agents Chemother.* 33: 1980~1988, 1989
- 2) Nakamura S, et. al.: In vitro and in vivo antibacterial activities of AT-4140, a new broad-spectrum quinolone. *Antimicrob. Agents Chemother.* 33: 1167~1173, 1989
- 3) Campbell N R C, Kara M, Hasinoff B B, Haddara W M, Mckay D W: Norfloxacin interaction with antacid and minerals. *Br. J. Clin. Pharmac.* 33: 115~116, 1992
- 4) Lomaestro B M, Bailie G R: Quinolone-cation interactions: A review. *DIPC, ann. Pharmacother.* 25: 1249~1258, 1991
- 5) Shiba K, Saito A, Miyahara T, Tachizawa H, Fujimoto T: Effect of aluminium hydroxide, an antacid, on the pharmacokinetics of new quinolones in human. *薬物動態* 3: 387~394, 1988
- 6) Shimada J, Shiba K, Oguma T, Miwa H, Yoshimura Y, Nishikawa T, Kobayashi Y, Kitagawa T, Yamamoto S: Effect of antacid on absorption of the quinolone lomefloxacin. *Antimicrob. Agent Chemother.* 36: 1219~1224, 1992
- 7) 嶋田甚五郎, 堀 誠治: Norfloxacinの胃腸管吸収に関する研究—各種抗潰瘍剤の影響—. *Chemotherapy* 40: 1141~1147, 1992
- 8) Okazaki O, Kurata T, Tachizawa, H: Studies on the mechanism of pharmacokinetic interaction of aluminium hydroxide, an antacid, with new quinolones in rats. *薬物動態* 3: 717~722, 1988
- 9) Polk, R E: Drug-drug interactions with ciprofloxacin and other fluoroquinolones. *Am. J. Med.* 87, suppl 5 A: 76 S~81 S, 1989
- 10) Kara M, Hasinoff B B, Mckay D W, Campbell N R C: Clinical and chemical interactions between iron preparations and ciprofloxacin. *Br. J. clin. Pharmac.* 31: 257~261, 1991
- 11) Lode H, Stuhler P, Deppermann K M, Mainz D, Borner K, Kotvas K, Koeppel P: Pharmacokinetic interaction between oral ciprofloxacin (CIP)/ofloxacin (OFL) and ferro-salts. (abstract) *Proceedings of the 29th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, Houston, 213, 1989
- 12) Polk, R E, Healy D P, Sahai J, Drwal L, Bacht E: Effect of ferrous sulfate and multivitamines with zinc on absorption of ciprofloxacin in normal volunteers. *Antimicrob. Agents Chemother.* 33: 1841~1844, 1989
- 13) 嶋田甚五郎, 齋藤 篤, 柴 孝也, 北条敏夫, 加地正伸, 堀 誠治, 吉田正樹, 酒井 紀, 今井健郎, 松本文夫: Sparfloxacin に関する基礎的・臨床的研究. *Chemotherapy* 39 (s-4): 234~244, 1991
- 14) 山口俊和, 横川真喜子, 関根 豊, 橋本昌久: Sparfloxacinの腸管吸収. *薬物動態* 6: 53~59, 1991
- 15) Campbell N R C, Hasinoff B B: Iron supplements: a common cause of drug interactions. *Br. J. Clin. Pharmac.* 31: 251~255, 1991
- 16) Shiba K, Sasaki O, Shimada J, Okazaki O, Aoki H, Hokusui H: Effect of antacids, ferrous sulfate and ranitidine on absorption of DR-3355 in humans. *Antimicrob. Agents Chemother.* 36: 2270~2274, 1992
- 17) Nakano M, Yamamoto M, Arita T: Interaction of aluminium, magnesium and calcium ions with nalidixic acid. *Chem. Pharm. Bull.* 26: 1505~1510, 1978
- 18) Gurdal H, Usanmaz S, Tulunay F C: The effects of irons on antibacterial activity of ofloxacin and ceftriaxone. *Chemotherapy.* 37: 251~255, 1991

Effect of ferrous sulfate on the pharmacokinetics of sparfloxacin

Keiji Kanemitsu, Seiji Hori, Akira Yanagawa
and Jingoro Shimada

Institute of Medical Science, St. Marianna University, School of Medicine,
2-16-1, Sugao, Miyamae-ku, Kawasaki 216, Japan

It is reported that concomitant administration of quinolones with ferrous sulfate often results in poor absorption of such drugs. The effect of ferrous sulfate on the pharmacokinetics of sparfloxacin (SPFX), which was recently developed by Dainippon Pharmaceutical Company, was assessed basically and clinically in a blind comparative study using several previously marketed quinolones (levofloxacin: LVFX, ofloxacin: OFLX, norfloxacin: NFLX). The results are summarized below.

1. Results in rats

The percentage reductions in C_{max} and AUC_{0-8} in the SPFX group were 38% and 27%, respectively, when 20 mg/kg of the new quinolone was administered with 100 mg/kg of $FeSO_4$. The percentage reductions in the SPFX group were less than in the OFLX group (63% and 43%, respectively), the LVFX group (62% and 49%, respectively) and the NFLX group (87% and 74%, respectively). When the new quinolones were administered with $FeSO_4$ concomitantly, the amount of the new quinolone absorbed from a rat jejunal loop was decreased by 35%, 53%, 45%, and 97% in the SPFX, OFLX, LVFX and NFLX group, respectively.

2. Results in healthy volunteers

When 200 mg of SPFX or NFLX was administered with 525 mg of $FeSO_4$, the percentage reduction in C_{max} , $AUC_{0-\infty}$ and urinary recovery rate were 46%, 28%, and 27%, respectively, in the SPFX group and 82%, 51% and 78%, respectively, in the NFLX group. The effect of concomitant administration of ferrous sulfate was less on SPFX than on NFLX.

Based on the results, the effect of concomitant administration of ferrous sulfate on SPFX absorption appears to be relatively less, and therapeutic effect of SPFX should not be affected. When treating with SPFX, however potential inhibition of absorption should be considered the same as when treating with other new quinolones.