

Pazufloxacinの体内動態に及ぼす制酸剤・消化性潰瘍剤の影響

柴 孝也・吉田正樹・前澤浩美・酒井 紀

東京慈恵会医科大学第二内科*

Pazufloxacin (PZFX)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)および消化性潰瘍剤(ヒスタミン H_2 拮抗剤:シメチジン)の影響を、6名の健常成人男子志願者において検討した。PZFX 200mgを空腹時に単独服用した際の最高血中濃度は $4.28\mu\text{g/ml}$, 最高血中濃度到達時間は0.88時間, 血中消失半減期は2.15時間, 血中濃度曲線下面積は $8.85\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$, 24時間までの尿中回収率は87.2%であり, 制酸剤1.0g同時併用時では各々 $1.77\mu\text{g/ml}$, 1.17時間, 1.98時間, $6.24\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$, 69.7%, シメチジン200mg併用時では各々 $2.75\mu\text{g/ml}$, 0.76時間, 2.00時間, $8.93\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$, 84.8%であった。制酸剤併用時においてPZFXの吸収阻害が認められたが, その程度は, 最高血中濃度で58.6%, 血中濃度曲線下面積で29.5%の低下がみられ, 既存のキノロン系抗菌薬と比較して軽度であった。またシメチジン併用時における吸収阻害は最高血中濃度で35.7%の低下がみられたが血中濃度曲線下面積では認められなかった。

Key words: PZFX, 吸収, 制酸剤, 消化性潰瘍剤

Pazufloxacin (PZFX)は、富山化学工業(株)総合研究所で開発されたニューキノロン系合成抗菌薬であり、キノロンカルボン酸骨格の7位に1-アミノシクロプロピル基を有する構造的特徴を持つ。本剤は、グラム陽性菌および緑膿菌を含むグラム陰性菌に対して広範囲な抗菌スペクトルを有し、強い抗菌活性を示している¹⁾。

本剤は血中濃度半減期は短いものの高い血中濃度が得られ、各種実験感染症に対し高い治療効果が得られている²⁾。PZFXを健常成人に経口投与した結果、吸収は良好で、血中半減期は約2時間と短く、尿中排泄率は0～24時間で85～90%であった³⁾。

ニューキノロン薬の投与に際し、疾患に対する治療上の関係からあるいは胃腸障害の回避のために、制酸剤や消化性潰瘍剤が同時服用されることが多い。また、近年、ニューキノロン薬の経口吸収が水酸化アルミニウムまた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³⁾。

今回我々は、制酸剤として乾燥水酸化アルミニウムゲルを、また消化性潰瘍剤としてシメチジンをを用い、PZFXの体内動態に及ぼす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

PZFX 100mg錠(Lot No. UK107F), 乾燥水酸化アルミニウムゲル(99%細粒, 高田製薬Lot No. R-210226)およびシメチジン(タガメット錠250mg, 藤沢薬品)を用いた。

2. 被験者

Table 1に示す6名の健常成人男子志願者を被験者とした。これら被験者は試験に先立ち、試験の目的、内容、薬剤の性質等について説明を受けた後に、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者である。本試験は平成4年7月～8月の間に関野病院にて実施した。

3. 薬剤の服用

6名の被験者はPZFX 200mg単独, PZFX 200mgと乾燥水酸化アルミニウムゲル1g(水酸化アルミニウム990mg含有)を同時に、およびPZFX 200mgとシメチジン 200mgを同時に、各々1週間の間隔をあけて、水100mlにて服用した。服用8時間前より服用後4時間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。試験2日前より試験終了までは酒類の摂取を禁止、また試験前日より終了までは、喫

Table 1. Summary of healthy volunteers

No.	Sex	Age (yr)	Body height (cm)	Body weight (kg)
1	male	28	173	69.5
2	male	20	172	61.0
3	male	20	185	68.0
4	male	24	170	60.0
5	male	20	166	65.0
6	male	25	169	60.0
Mean $\pm$ SD		22.8 $\pm$ 3.4	172.5 $\pm$ 6.6	63.9 $\pm$ 4.2

煙は禁止、茶カフェイン類等の治験結果に影響を及ぼす可能性のある嗜好品の摂取も禁じた。

4. 生体試料の採取

PZFX服用直前、服用後0.25, 0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12および24時間に血液5mlをそれぞれ採取した。採取した血液は遠心分離により血清とし、薬剤濃度を測定するまで -20°C にて遮光凍結保存した。また同時に服用直前、服用後0~2, 2~4, 4~6, 6~8, 8~12および12~24時間の間隔で蓄尿し、各時間尿について尿量を測定し、薬剤濃度を測定するまでその一部を -20°C にて遮光凍結保存した。

5. 検体の測定

血清および尿中のPZFX濃度を高速液体クロマトグラフィー (HPLC) により富山化学工業(株)総合研究所で測定した。

6. 解析方法

各時間の測定結果および各種薬動力学パラメーターについて、6名の平均値 $\pm$ 標準偏差として示した。

薬動力学パラメーターは、血清中濃度を2コンパートメントモデルにあてはめ、非線形最小二乗法によって解析した。統計解析は、1標本 t 検定により、PZFX単独投与群と比較し 5%未満を有意水準とした。

II. 成績

各服用の直前および服用後24時間に、被験者全員に実施した臨床検査では、試験薬剤によると考えられる異常値は認められず、服用期間中の自覚症状にも異常は観察されなかった。

1. 血中濃度

PZFX単独服用時、乾燥水酸化アルミニウムゲル同時併用時およびシメチジン同時併用時における血清中PZFX濃度をTable 2およびFig. 1, 2に示した。またその解析より得られた薬動力学パラメーターをTable 3に示した。

PZFX単独服用時の血中濃度の推移は服用後1時間で

3.17 $\mu\text{g/ml}$ の最高濃度に達し、以後漸減して12時間では0.045 $\mu\text{g/ml}$ 、24時間では測定限界以下(0.01 $\mu\text{g/ml}$)であった。最高血中濃度(C_{max})は4.28 $\mu\text{g/ml}$ 、最高血中濃度到達時間(T_{max})は0.88時間、血中消失半減期($T_{1/2}$)は2.15時間、血中濃度曲線下面積($\text{AUC}_{0 \rightarrow \infty}$)は8.85 $\mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ 、分布容量(V_d)は35.41/kgであった。

乾燥水酸化アルミニウムゲル同時併用時では、服用後1時間から2時間までPZFX単独服用時に比べて有意に低い血中濃度の推移を示した(Fig. 1)。 C_{max} 1.77 $\mu\text{g/ml}$ 、 T_{max} 1.17時間、 $T_{1/2}$ 1.98時間、 $\text{AUC}_{0 \rightarrow \infty}$ 6.24 $\mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ でありPZFX単独服用時と比べて C_{max} および $\text{AUC}_{0 \rightarrow \infty}$ の有意な低下が認められた。

シメチジン併用時では、PZFX単独服用時と同様な血中濃度推移を示した(Fig. 2)。 $\text{AUC}_{0 \rightarrow \infty}$ は8.93 $\mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ でありPZFX単独服用時と有意差はなかった。 C_{max} 2.75 $\mu\text{g/ml}$ 、 T_{max} 0.76時間、 $T_{1/2}$ 2.00時間であり、 C_{max} はPZFX単独服用時より低くも、有意差はなかった。

2. 尿中排泄

PZFX単独服用時、乾燥水酸化アルミニウムゲル同時併用時およびシメチジン同時併用時の尿中のPZFX濃度と累積尿中回収率をTable 4, 5およびFig. 3, 4に示した。PZFX単独服用時の尿中PZFX濃度は服用後0~2時間で856 $\mu\text{g/ml}$ の最高濃度に達し、12~24時間では10 $\mu\text{g/ml}$ であった。累積尿中PZFX回収率は87.2%であった。

乾燥水酸化アルミニウムゲル同時併用時では、尿中PZFX濃度は服用後0~2時間で489 $\mu\text{g/ml}$ 、2~4時間で695 $\mu\text{g/ml}$ の最高濃度に達し、PZFX単独服用時と比べ低下を認めるも有意差はなかった。服用後2時間以降、24時間までの累積尿中PZFX回収率は、PZFX単独服用時に比べ有意な低下を示した(Fig. 3)。

シメチジン併用時では、服用後2~4時間で830 $\mu\text{g/ml}$ の最高濃度に達し、尿中PZFX濃度、累積尿中回収率はPZFX単独服用時と差は認められなかった(Fig. 4)。

Table 2. Serum concentration of pazufloxacin in humans following oral administration of 200 mg of pazufloxacin with and without $\text{Al}(\text{OH})_3$ or cimetidine

Treatment	Serum concentration ($\mu\text{g/ml}$)								
	0.25 h	0.5 h	1 h	2 h	3 h	4 h	6 h	8 h	12 h
Pazufloxacin alone	0.55 ± 0.69	1.44 ± 0.89	3.17 ± 0.91	1.89 ± 0.30	1.17 ± 0.19	0.775 ± 0.125	0.349 ± 0.067	0.173 ± 0.041	0.045 ± 0.013
Pazufloxacin with $\text{Al}(\text{OH})_3$	0.44 ± 0.37	1.18 ± 0.84	1.48** ± 0.83	1.35* ± 0.20	0.99 ± 0.25	0.682 ± 0.146	0.306 ± 0.058	0.153 ± 0.033	0.047 ± 0.005
Pazufloxacin with cimetidine	0.69 ± 0.47	1.88 ± 1.04	2.82 ± 0.58	1.82 ± 0.28	1.25 ± 0.23	0.91 ± 0.20	0.432 ± 0.111	0.216 ± 0.062	0.054 ± 0.017

Value represents mean $\pm$ SD of six volunteers

* Statistically significant compared with pazufloxacin alone ($p < 0.05$)

** Statistically significant compared with pazufloxacin alone ($p < 0.01$)

Ⅲ. 考 察

近年、本邦におけるニューキノロン系抗菌薬の開発は目覚ましく、その幅広い抗菌スペクトルと抗菌力の強さから適応が広がり、日常の診療において繁用されている。一方、併用される頻度の高い制酸剤がニューキノロン系

抗菌薬の吸収阻害を起こし、その程度は薬剤により大きく異なることが知られている³⁾。この制酸剤との併用によるニューキノロン系抗菌薬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⁴⁾、新規の同系薬剤であるPZFXについてもこの様な

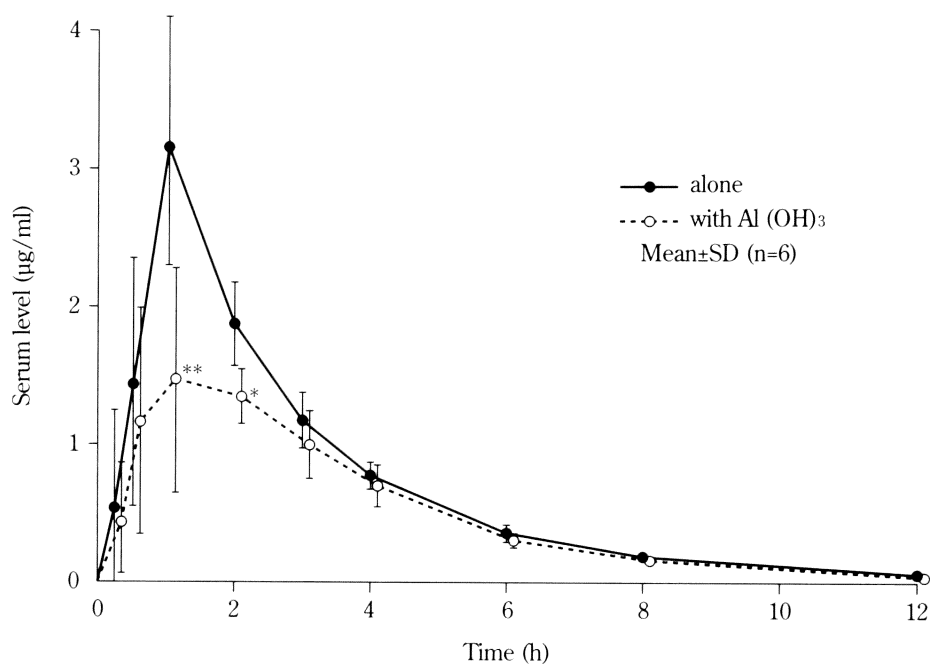


Fig. 1. Serum level of pazufloxacin in humans following oral administration of 200 mg of pazufloxacin with and without $Al(OH)_3$.

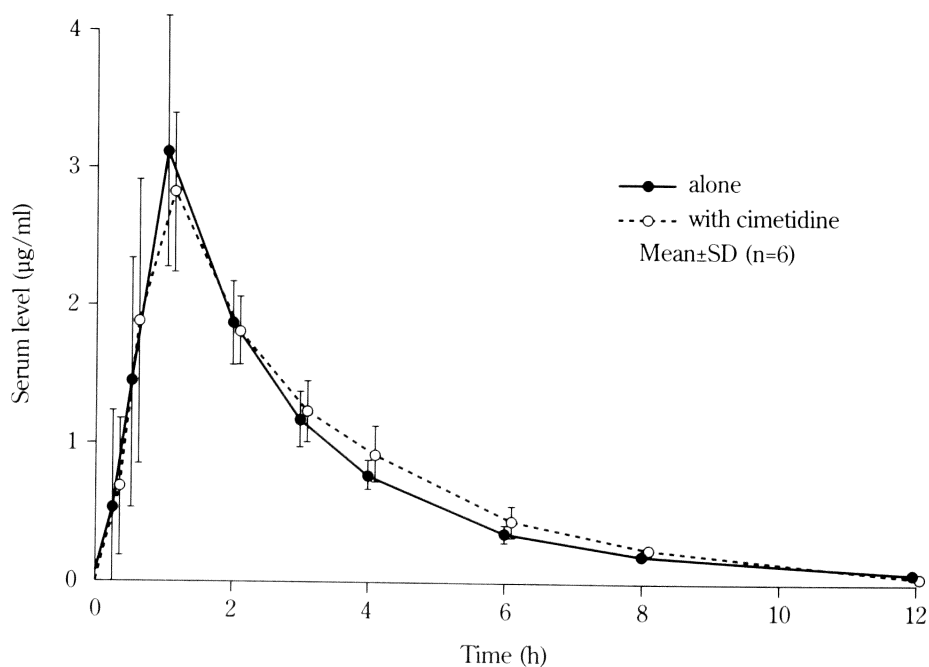


Fig. 2. Serum level of pazufloxacin in humans following oral administration of 200 mg of pazufloxacin with and without cimetidine.

吸収阻害が考えられた。そこで今回我々は制酸剤として水酸化アルミニウムゲルを用い、また制酸剤の代用として日常の診療に併用される可能性の大きい消化性潰瘍剤としてシメチジンをを用い、PZFXの胃腸管吸収に与える影響について、健常人において検討した。

PZFX 200mg単独服用時の結果は、中島ら²⁾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PZFXのCmaxは58.6%、AUC_{0→∞}は29.5%、また24時間までの尿中PZFX回収率は20.1%減少した。しかしながらTmaxは若干延長したがT_{1/2}は変化しなかったことより、上記の薬

物動態値の減少は代謝や排泄の変化によるものでなく、吸収阻害によるものと考えられた。

今回の制酸剤によるPZFXの吸収阻害の程度を既存のニューキノロン系抗菌薬と比較してみるとTable 6に示すごとく、CmaxおよびAUC_{0→∞}で50～100%の低下がみられているofloxacin, temafloxacin, lomefloxacin, enoxacin, norfloxacinよりはかなり弱く、sparfloxacin, fleroxacinと並んで一番弱いグループに属すると考えられた⁵⁻⁹⁾。

一方、シメチジン200mgを同時服用した時、単独服用時に比べ、血清中PZFXのCmaxは35.7%減少するも、

Table 3. Pharmacokinetic parameters of pazufloxacin in humans following oral administration of 200 mg of pazufloxacin with and without Al (OH)₃ or cimetidine

Treatment	Mean ± SD	Pharmacokinetic parameters				
		Cmax (μg/ml)	Tmax (h)	T _{1/2} (h)	AUC _{0→∞} (μg·h/ml)	Vd (l/kg)
Pazufloxacin alone	mean ± SD	4.28 ± 1.93	0.88 ± 0.25	2.15 ± 0.27	8.85 ± 1.25	35.4 ± 19.0
Pazufloxacin with Al(OH) ₃	mean ± SD	1.77* ± 0.51	1.17 ± 0.50	1.98 ± 0.23	6.24** ± 1.04	62.2 ± 35.4
Pazufloxacin with cimetidine	mean ± SD	2.75 ± 0.31	0.76 ± 0.26	2.00 ± 0.11	8.93 ± 1.19	40.3 ± 21.9

Value represents mean ± SD of six volunteers.

* Statistically significant compared with pazufloxacin alone (p<0.05)

** Statistically significant compared with pazufloxacin alone (p<0.01)

Table 4. Urinary excretion of pazufloxacin in humans following oral administration of 200 mg of pazufloxacin with and without Al(OH)₃ or cimetidine

Treatment	0~2		2~4		4~6		6~8		8~12		12~24	
	level (μg/ml)	rate (%)	level (μg/ml)	rate (%)	level (μg/ml)	rate (%)	level (μg/ml)	rate (%)	level (μg/ml)	rate (%)	level (μg/ml)	rate (%)
Pazufloxacin alone	856 ± 463	34.0 ± 14.1	845 ± 411	30.1 ± 16.5	379 ± 199	12.1 ± 3.5	134 ± 43	5.9 ± 2.0	46 ± 19	3.3 ± 1.0	10 ± 5	1.9 ± 0.5
Pazufloxacin with Al(OH) ₃	489 ± 322	21.2 ± 12.4	695 ± 338	26.9 ± 9.1	302 ± 238	10.4 ± 2.2	114 ± 55	5.2 ± 1.4	35 ± 8	4.2 ± 1.5	9 ± 3	1.8 ± 0.3
Pazufloxacin with cimetidine	712 ± 350	29.5 ± 12.1	830 ± 311	28.0 ± 6.7	442 ± 159	13.0 ± 2.9	180 ± 71	7.5 ± 1.0	69 ± 26	4.6 ± 1.3	11 ± 4	2.1 ± 0.5

Table 5. Cumulative urinary recovery of pazufloxacin in humans following oral administration of 200 mg of pazufloxacin with and without Al(OH)₃ or cimetidine

Treatment	Cumulative urinary recovery (%)					
	0~2 h	0~4 h	0~6 h	0~8 h	0~12 h	0~24 h
Pazufloxacin alone	34.0 ± 14.1	64.1 ± 2.9	76.1 ± 4.4	82.0 ± 4.6	85.3 ± 4.4	87.2 ± 4.3
Pazufloxacin with Al(OH) ₃	21.2 ± 12.4	48.1** ± 7.6	58.5** ± 6.1	63.7** ± 5.6	67.9** ± 5.7	69.7** ± 5.7
Pazufloxacin with cimetidine	29.5 ± 12.1	57.5 ± 6.2	70.5 ± 6.6	78.0 ± 6.7	82.6 ± 7.5	84.8 ± 7.6

** Statistically significant compared with pazufloxacin alone (p<0.01)

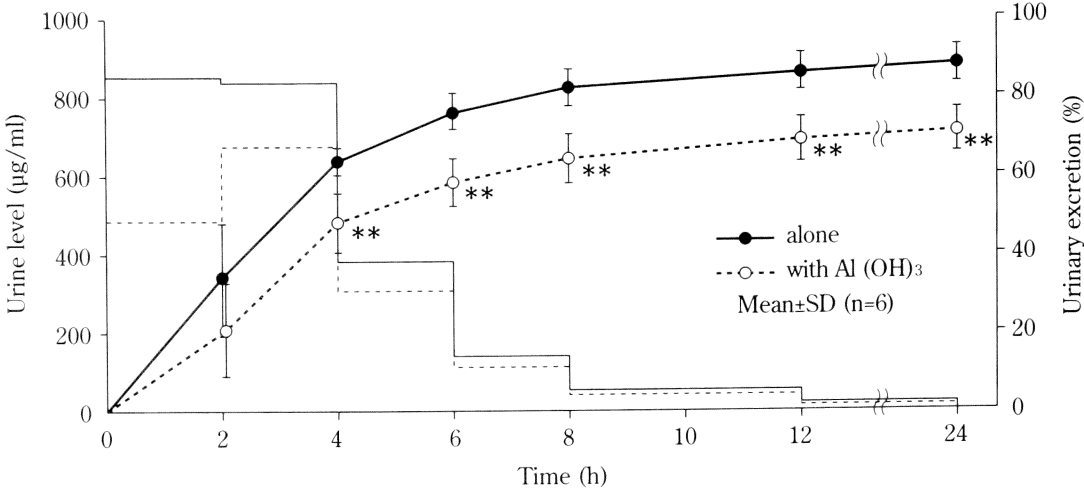


Fig. 3. Urinary excretion of pazufloxacin in humans following oral administration of 200 mg of pazufloxacin with and without Al (OH)₃.

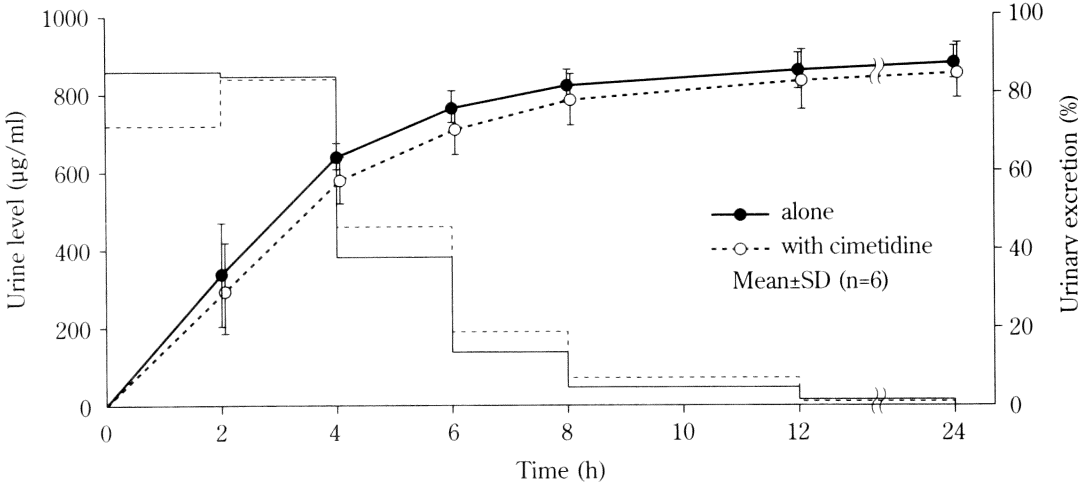


Fig. 4. Urinary excretion of pazufloxacin in humans following oral administration of 200 mg of pazufloxacin with and without cimetidine.

Table 6. Inhibition of quinolone absorption by antacid

Quinolone	Dose (mg)	Percentage change (alone → with Al(OH) ₃)			Literature cited
		Cmax (µg/ml)	Tmax (h)	AUC _{0→∞} (µg·h/ml)	
Pazufloxacin	200	- 59 (4.28 → 1.77)	+ 33 (0.9 → 1.2)	- 30 (8.9 → 6.2)	[9]
Temafloxacin	300	- 65 (2.33 → 0.81)	+ 83 (1.8 → 3.3)	- 57 (22.9 → 9.8)	
Sparfloxacin	200	- 22 (0.87 → 0.68)	- 25 (5.3 → 4.0)	- 35 (21.1 → 13.7)	[8]
Fleroxacin	200	- 24 (2.37 → 1.81)	+ 63 (0.8 → 1.3)	- 17 (32.6 → 27.0)	[7]
Ofloxacin	200	- 59 (3.23 → 1.31)	+ 118 (1.1 → 2.4)	- 48 (23.8 → 12.4)	[5]
Ofloxacin	200	- 61 (2.05 → 0.79)	+ 150 (1.2 → 3.0)	- 53 (10.4 → 4.9)	[6]
Lomefloxacin	200	- 70 (2.03 → 0.60)	+ 38 (1.3 → 1.8)	- 63 (9.1 → 3.4)	[6]
Enoxacin	200	- 80 (2.26 → 0.46)	+ 100 (0.8 → 1.6)	- 84 (11.4 → 1.8)	[5]
Norfloxacin	200	- 100 (1.45 → <0.1)	NA (1.2 → —)	- 97 (6.7 → 0.2)	[5]

NA: not available

AUC, $T_{1/2}$, 24時間までの尿中回収率にいずれも変化はなかった。

PZFXの体内動態に及ぼす程度は、乾燥水酸化アルミニウムゲルおよびシメチジンいずれの検討でも軽度であり、本剤感受性菌感染症の治療にあたり、臨床効果に及ぼす影響は少ないものとする。

文 献

- 1) Fukuoka Y, Ikeda Y, Yamashiro Y, Takahata M, Todo Y and Narita H: *In vitro* and *in vivo* antibacterial activities of T-3761, a new quinolone derivative. *Antimicrob Agents Chemother* 37: 384~392, 1993
- 2) Nakashima M, Uematsu T, Kosuge K, Tai M, Nakagawa S and Tsuda H: Pharmacokinetics and safety of T-3761 in healthy volunteers. 32nd ICAAC, Anaheim, California, Oct. 11~14, 1992
- 3) 柴 孝也: ニューキノロン薬と制酸剤。Pharma Medica 10 No. 2: 68~73, 1992
- 4) Okazaki O, Kurata T and 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
- 5) Shiba K, Saito A, Miyahara T, Tachizawa H and Fujimoto T: Effect of aluminium hydroxide, an antacid, on the pharmacokinetics of new quinolones in humans. 15th International Congress of Chemotherapy, Astr. No. 247, Istanbul, July 19, 1987
- 6) 穴戸春美, 松本慶蔵, 永武 毅, 田淵純弘: 新キノロン薬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におけるofloxacinとの比較。Chemotherapy 36 (S-2): 256~264, 1988
- 7) 柴 孝也, 他: 健常人におけるFleroxacinの胃腸管吸収に及ぼす制酸剤の影響。Chemotherapy 38 (S-2): 344~349, 1990
- 8) 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
- 9) 前澤浩美, 吉田正樹, 柴 孝也, 酒井 紀, 齋藤 篤: Temafloxacinの基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 41 (S-5): 315~324, 1993

Effect of an antacid or cimetidine on gas trointestinal absorption of pazufloxacin

Kohya Shiba, Masaki Yoshida, Hiromi Maezawa and Osamu Sakai

Second Deptment of Internal Medicine, Jikei University School of Medicine

3-25-8, Nishi-shinbashi, Minato-ku, Tokyo 105, Japan

We investigated the effect of an antacid (dried aluminum hydroxide gel, AL) and cimetidine, histamine H_2 -antagonist on the gastrointestinal absorption of pazufloxacin (PZFX) in 6 healthy male volunteers. 200 mg of PZFX was given orally to fasting subjects with and without 1 g of AL or 200 mg of cimetidine.

The pharmacokinetic parameters for PZFX obtained after each of treatments were as follows: the C_{max} , T_{max} , $T_{1/2}$, $AUC_{0 \rightarrow \infty}$ and urinary excretion rate for PZFX alone were 4.28 $\mu g/ml$, 0.88 h, 2.15 h, 8.85 $\mu g \cdot h/ml$ and 87.2%, respectively; those for coadministration with AL were 1.77 $\mu g/ml$, 1.17 h, 1.98 h, 6.24 $\mu g \cdot h/ml$ and 69.7%; and those for coadministration with cimetidine were 2.75 $\mu g/ml$, 0.76 h, 2.00 h, 8.93 $\mu g \cdot h/ml$ and 84.8%.

Gastrointestinal absorption of PZFX was inhibited (58.6% of the C_{max} , 29.5% of the $AUC_{0 \rightarrow \infty}$) by interaction with antacid, but the inhibition was slight compared with that of other quinolone antimicrobial agents. Coadministration of cimetidine resulted in decrease (35.7%) in the C_{max} , but the $AUC_{0 \rightarrow \infty}$ was not inhibited.