

## トシル酸トスフロキサシンのヒト体内動態におよぼす金属イオン製剤の影響

柴 孝也・坂本 光男・中沢 靖・進藤奈邦子  
前澤 浩美・吉田 正樹・酒井 紀

東京慈恵会医科大学第二内科\*

(平成 8 年 2 月 14 日受付・平成 8 年 3 月 4 日受理)

トシル酸トスフロキサシン (TFLX) の薬物動態を、日常使用されている金属イオン製剤 (沈降炭酸カルシウム, 酸化マグネシウム, クエン酸第一鉄ナトリウム) との併用, および TFLX が鉄剤 (クエン酸第一鉄ナトリウム) の吸収におよぼす影響について、健常成人男子志願者において検討した。血中薬物動態から求めた  $C_{max}$ ,  $AUC_{0-24h}$ , 尿中排泄量 $_{0-24h}$ を指標パラメータとした解析の結果, TFLX とカルシウム, マグネシウム, そして鉄の金属イオンを含有する製剤との併用により TFLX のバイオアベイラビリティの低下が認められた。その程度は沈降炭酸カルシウムで  $C_{max}$  52.6 %,  $AUC_{0-24h}$  57.6 %, 尿中排泄量 $_{0-24h}$  63.2 %, 酸化マグネシウムで  $C_{max}$  37.4 %,  $AUC_{0-24h}$  45.8 %, 尿中排泄量 $_{0-24h}$  51.2 %, そしてクエン酸第一鉄ナトリウムで  $C_{max}$  68.9 %,  $AUC_{0-24h}$  84.1 %, 尿中排泄量 $_{0-24h}$  67.6 % に低下した。血清鉄濃度はクエン酸第一鉄ナトリウム単独および TFLX との併用において測定した。その結果パラッキは大きかったものの, その  $C_{max}$ ,  $AUC_{0-24h}$  の平均値には特に低下は認められず, TFLX がクエン酸第一鉄ナトリウムの吸収におよぼす影響は少ないものと考えられた。

**Key words:** トシル酸トスフロキサシン, 薬物動態, クエン酸第一鉄ナトリウム, 炭酸カルシウム, 酸化マグネシウム

近年, 各種感染症に広く臨床使用されているニューキノロン薬は, 金属イオンを含有する製剤と併用することで体内動態に影響することが報告<sup>1)</sup>されている。その程度はニューキノロン薬の種類や併用する薬剤により異なっている<sup>2)</sup>。一方, 金属イオン含有製剤そのものの吸収におよぼすニューキノロン薬の影響は検討されていない。

今回, トシル酸トスフロキサシン (TFLX) について, カルシウム, マグネシウム, そして鉄の各金属イオンを含有する製剤との併用による薬物動態および TFLX が鉄製剤の吸収におよぼす影響を健常成人男子志願者において検討した。

## I. 材料と方法

### 1. 薬剤

TFLX (150 mg 錠, トスフロキサシンとして 102 mg 含有, 富山化学工業 Lot No. XK448), 局方沈降炭酸カルシウム (散剤, オリエンタル薬品工業 Lot No. 013007), 局方酸化マグネシウム (細粒, オリエンタル薬品工業 Lot No. 012307), クエン酸第一鉄 (フェロミア錠<sup>®</sup>, 1 錠中クエン酸第一鉄を 470.9 mg, 鉄として 50 mg 含有, 三生製薬 Lot No. 4Y01) を用いた。

### 2. 被験者

Table 1 に示す 12 名の健常成人男子志願者を被験者とした。これらの被験者は自発的に志願し, 事前の健康診断で特に異常が認められず試験参加に相当と判断された者の中から, 本試験の内容について十分な説明

を受け, 文書で本試験参加の同意をした成人男子を対象とした。本試験は 1995 年 3 月~4 月の間に北里研究所バイオイアトリックセンターにて実施した。

### 3. 薬剤の服用

#### 1) 使用量およびその設定根拠

##### ① TFLX

成人に対して, TFLX の通常使用量は 1 日 300 mg~450 mg を 2~3 回に分割して服用することとなっており, 今回これにもとづき使用量は 1 回 150 mg と設定した。

##### ② 局方沈降炭酸カルシウム

1 日 1~3 g を 3~4 回に分割して服用することが通常使用量となっており, 今回これにもとづき 1 回 1 g と設定した。

##### ③ 局方酸化マグネシウム

制酸の目的で使用する場合, 1 回 0.5~1 g を 1 日数回分割して服用することとなっており, これにもとづき 1 回 1 g と設定した。

##### ④ クエン酸第一鉄

通常成人に対して, 鉄として 1 日 100~200 mg を 1 日 1~2 回に分割して食後服用することとなっており, これにもとづき 1 回 100 mg と設定した。

#### 2) 被験者の割り付けおよび使用方法

被験者 12 名を 6 名ずつに分け, カルシウム製剤, マ

Table 1. Summary of data obtained in healthy volunteers

Treatment	No.	Sex	Age		Body height		Body weight	
			(yr)	Mean ±SD	(cm)	Mean ±SD	(kg)	Mean ±SD
Tosufloxacin with and without Ca <sup>2+</sup> or Mg <sup>2+</sup>	1	male	21		167.3		67.4	
	2	male	20		173.1		65.5	
	3	male	22	21.3	169.7	172.7	73.5	65.7
	4	male	22	±1.2	175.3	±4.4	58.0	±5.7
	5	male	23		170.9		60.4	
	6	male	20		179.7		69.3	
Tosufloxacin with and without Fe <sup>2+</sup>	7	male	21		172.4		62.8	
	8	male	24		175.8		63.1	
	9	male	29	23.3	161.1	171.0	58.6	65.8
	10	male	24	±3.1	177.9	±6.5	79.5	±7.4
	11	male	21		165.2		68.3	
	12	male	21		173.4		62.7	
Mean ±SD			22.3 ± 2.5		171.8 ± 5.4		65.8 ± 6.3	

Fe<sup>2+</sup>: Sodium ferrous citrate, Ca<sup>2+</sup>: Precipitated calcium carbonate, Mg<sup>2+</sup>: Magnesium oxide

グネシウム製剤との併用試験および鉄剤との併用試験の2グループとした。各グループは被験者を1群2名の3群にラテン方格法で割り付け、休業期間を1週間以上とするクロスオーバー法により実施した。TFLXおよび併用薬剤の使用方法は、それぞれ朝食摂取後30分に水150mlとともに同時に経口使用した。

### 3) 被験者の管理

被験者は本試験薬使用16時間前より、試験終了まで拘束され、本試験期間中はカフェイン含有飲料、アルコール飲料およびグレープフルーツ（ジュースや果実）の摂取を禁止した。期間中、8:30までに朝食、13:30に昼食、18:30に夕食を摂らせた。ただし、使用12時間前から使用後昼食時まで、朝食を除き絶食とした。また、使用前10時間目より使用後4時間目までを禁煙とし、期間中は安静にし、激しい運動を禁止した。

### 4. 生体試料の採取

使用前、使用後0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 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℃以下にて凍結保存した。また同時に、使用前、使用後0~4, 4~8, 8~12および12~24時間に分けて蓄尿し、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℃以下にて凍結保存した。

### 5. 検体の濃度測定

血清および尿中のTFLX濃度については富山化学工業(株)総合研究所において高速液体クロマトグラフィー(HPLC)法により測定し、血清中鉄濃度については(株)特殊分析研究所において原子吸光度法により測定した。

### 6. 解析方法

#### 1) 薬物動態

血清中TFLX濃度推移における最高血清中濃度

(C<sub>max</sub>)、最高血清中濃度到達時間(T<sub>max</sub>)や血清中濃度時間曲線下面積(AUC)など、および尿中累積排泄率などの薬物動態学的パラメータを観測値にもとづきモデルによらない方法で算出した。TFLX単独使用と併用使用との比較は、これらのパラメータについてそれぞれ乱塊法またはラテン方格法による分散分析および多重比較(Dunnett, Tukey)を行った。本解析は北里研究所バイオアトミックセンターにおいて、アスメディカ製解析ソフト「SAG-CP」を用いて行った。

#### 2) 体重、血圧、脈拍数、体温および臨床検査値

使用前と比較して使用後の値についてpaired t-testを行った。なお、危険率が5%未満(P<0.05)を統計学的に有意な変化とした。本解析は北里研究所バイオアトミックセンターにおいて、アスメディカ製解析ソフト「SAG-CP クリニカルテストバージョン」を用いて行った。

## II. 成 績

各使用前、使用24時間後および使用1週間後に、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、投与期間中の自覚症状にも試験薬との関連性のある臨床特異に問題となる異常は観察されなかった。

1. カルシウム製剤、マグネシウム製剤との併用試験  
本試験においてTFLX単独使用、炭酸カルシウム同時使用および酸化マグネシウム同時使用を被験者6名に実施したが、炭酸カルシウム同時使用時の1例に全採血時期でTFLX濃度が検出されず原因として内服していなかったとしか考えられないので統計処理にそぐわないことから5名のデータで解析を行った。

TFLX単独使用時、炭酸カルシウム同時使用時および酸化マグネシウム同時使用時における血清中TFLX濃度、累積尿中排泄量および薬物動態学的パラメータ

Table 2. Serum concentration of tosofloxacin in humans following oral administration with and without precipitated calcium carbonate or magnesium oxide

Treatment	Serum concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )										
	0.5 h	1.0 h	1.5 h	2.0 h	2.5 h	3.0 h	4.0 h	6.0 h	8.0 h	12.0 h	24.0 h
Tosufloxacin alone	0.114 $\pm 0.185$	0.243 $\pm 0.245$	0.277 $\pm 0.224$	0.272 $\pm 0.160$	0.319 $\pm 0.073$	0.350 $\pm 0.044$	0.292 $\pm 0.050$	0.192 $\pm 0.028$	0.134 $\pm 0.027$	0.073 $\pm 0.013$	0.016 $\pm 0.010$
Tosufloxacin with $\text{Ca}^{2+}$	0.021 $\pm 0.021$	0.131 $\pm 0.136$	0.172 $\pm 0.141$	0.183 $\pm 0.120$	0.188 $\pm 0.094$	0.181 $\pm 0.051$	0.167 $\pm 0.029$	0.110 $\pm 0.014$	0.085 $\pm 0.011$	0.043 $\pm 0.005$	0.008 $\pm 0.011$
Tosufloxacin with $\text{Mg}^{2+}$	0.051 $\pm 0.058$	0.100 $\pm 0.068$	0.115 $\pm 0.052$	0.124 $\pm 0.033$	0.146 $\pm 0.029$	0.148 $\pm 0.020$	0.131 $\pm 0.021$	0.090 $\pm 0.018$	0.087 $\pm 0.014$	0.039 $\pm 0.008$	ND

$\text{Ca}^{2+}$ : precipitated calcium carbonate,  $\text{Mg}^{2+}$ : magnesium oxide

Values are means  $\pm$  SD of data from five volunteers

を Tables 2~4 および Figs. 1, 2 に示した。TFLX 単独使用時の血中濃度推移は使用後 3 時間で 0.350  $\mu\text{g/ml}$  の最高濃度に達し、以後漸減して 12 時間では 0.073  $\mu\text{g/ml}$ , 24 時間では 0.016  $\mu\text{g/ml}$  であった。 $C_{\text{max}}$ は

0.422  $\mu\text{g/ml}$ ,  $T_{\text{max}}$ は 2.300 時間、血中  $T_{1/2}$ は 5.378 時間、 $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ は 2.777  $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ , 分布容量 ( $\text{Vd/F}$ )は 414.2 l であった。また、使用後 24 時間までの累積尿中排泄量は 33.580 mg であった。炭酸カルシウム同時使用時には、 $C_{\text{max}}$ は 0.222  $\mu\text{g/ml}$ ,  $T_{\text{max}}$ は 2.700 時間、 $T_{1/2}$ は 5.526 時間、 $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ は 1.599  $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ ,  $\text{Vd/F}$ は 726.3 l であった。また、使用後 24 時間までの累積尿中排泄量は 21.246 mg であった。酸化マグネシウム同時使用時には、 $C_{\text{max}}$ は 0.158  $\mu\text{g/ml}$ ,  $T_{\text{max}}$ は 2.400 時間、 $T_{1/2}$ は 5.189 時間、 $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ は 1.271  $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ ,  $\text{Vd/F}$ は 879.2 l であった。また、使用後 24 時間までの累積尿中排泄量は 17.186 mg であった。

炭酸カルシウム同時使用時には TFLX 単独使用時に比べて、 $C_{\text{max}}$ で 52.6%,  $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ で 57.6%, 累積尿中排泄量で 63.2% に有意に低下した。また、酸化マグネシウム同時使用時においても TFLX 単独使用時に比べ

Table 3. Urinary excretion of tosofloxacin in humans following oral administration with and without precipitated calcium carbonate or magnesium oxide

Treatment	Urinary excretion (mg)			
	0~4 h	0~8 h	0~12 h	0~24 h
Tosufloxacin alone	14.296 $\pm 4.730$	23.988 $\pm 5.513$	28.978 $\pm 5.735$	33.580 $\pm 6.362$
Tosufloxacin with $\text{Ca}^{2+}$	8.650 $\pm 3.292$	15.460 $\pm 3.358$	18.452 $\pm 3.430$	21.246 $\pm 3.527$
Tosufloxacin with $\text{Mg}^{2+}$	7.112 $\pm 1.749$	12.344 $\pm 2.655$	14.504 $\pm 3.773$	17.186 $\pm 4.050$

$\text{Ca}^{2+}$ : precipitated calcium carbonate,  $\text{Mg}^{2+}$ : magnesium oxide

Values are means  $\pm$  SD of data from five volunteers

Table 4. Pharmacokinetic parameters of tosofloxacin in humans following oral administration with and without precipitated calcium carbonate or magnesium oxide

Treatment	Pharmacokinetic parameters					
	$C_{\text{max}}$ ( $\mu\text{g/ml}$ )	$T_{\text{max}}$ (h)	$T_{1/2}$ (h)	$\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ ( $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ )	$\text{Vd/F}$ (l)	$\text{UR}_{0-24\text{h}}$ (mg)
Tosufloxacin alone	0.4220 $\pm 0.1178$ (100)	2.300 $\pm 0.975$	5.378 $\pm 1.015$	2.777 $\pm 0.550$ (100)	414.2 $\pm 118.8$	33.580 $\pm 6.362$ (100)
Tosufloxacin with $\text{Ca}^{2+}$	0.2220 $\pm 0.1013$ (52.6)	2.700 $\pm 0.975$	5.526 $\pm 1.830$	1.599 $\pm 0.413$ (57.6)	726.3 $\pm 196.8$	21.246 $\pm 3.527$ (63.2)
Tosufloxacin with $\text{Mg}^{2+}$	0.1580 $\pm 0.0252$ (37.4)	2.400 $\pm 0.822$	5.189 $\pm 0.885$	1.271 $\pm 0.231$ (45.8)	879.2 $\pm 305.8$	17.186 $\pm 4.050$ (51.2)

$\text{Ca}^{2+}$ : precipitated calcium carbonate,  $\text{Mg}^{2+}$ : magnesium oxide

UR: Urinary excretion

Values are means  $\pm$  SD of data from five volunteers

multiple comparison-Dunnnett's method

\*\* : Statistically significant compared with tosofloxacin alone ( $P < 0.01$ )

\*\*\* : Statistically significant compared with tosofloxacin alone ( $P < 0.005$ )

( ): percentage with 100 as the base of tosofloxacin

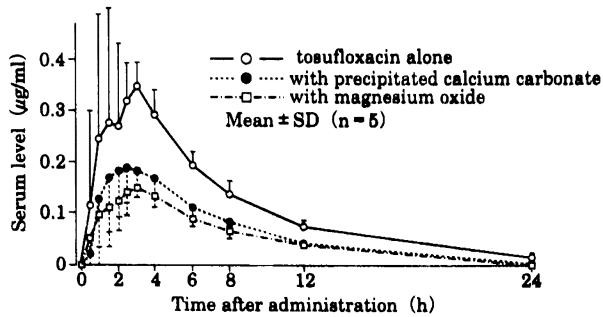


Fig. 1. Serum levels of tosofloxacin in humans following oral administration with and without precipitated calcium carbonate or magnesium oxide.

て、 $C_{max}$ で37.4%， $AUC_{0-24h}$ で45.8%，累積尿中排泄量で51.2%に有意に低下した。

## 2. 鉄剤との併用試験

### 1) TFLXの濃度推移

TFLX 単独使用時およびクエン酸第一鉄同時使用時における血清中 TFLX 濃度、累積尿中排泄量および薬物動態学的パラメータを Tables 5~7 および Figs. 3, 4 に示した。TFLX 単独使用時の血中濃度推移は投与後3時間で0.294  $\mu\text{g/ml}$ の最高濃度に達し、以後漸減して12時間では0.070  $\mu\text{g/ml}$ 、24時間では0.015  $\mu\text{g/ml}$ であった。 $C_{max}$ は0.360  $\mu\text{g/ml}$ 、 $T_{max}$ は2.583時間、 $T_{1/2}$ は5.347時間、 $AUC_{0-24h}$ は2.369  $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ 、 $V_d/F$ は477.1 lであった。また、使用後24時間までの累積尿中排泄量は29.780 mgであった。クエン酸第一鉄同時使用時では、 $C_{max}$ は0.248  $\mu\text{g/ml}$ 、 $T_{max}$ は3.000時間、 $T_{1/2}$ は5.343時間、 $AUC_{0-24h}$ は1.993  $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ 、 $V_d/F$ は585.5 lであった。また、使用後24時間までの累積尿中排泄量は20.129 mgであった。クエン酸第一鉄同時使用時では TFLX 単独使用時に比べて、 $C_{max}$ で68.9%， $AUC_{0-24h}$ で84.1%，累積尿中排泄量で67.6%に低下し、 $C_{max}$ および $AUC_{0-24h}$ では有意な低下が認められたが累積尿中排泄量では有意差は認められなかった。

### 2) 血清中铁濃度推移

TFLX およびクエン酸第一鉄をそれぞれ単独あるいは同時使用時における血清中铁濃度および  $C_{max}$ 、 $AUC_{0-24h}$ を Tables 8, 9 および Fig. 5 に示した。TFLX 単独使用時に比べ、クエン酸第一鉄単独使用時および

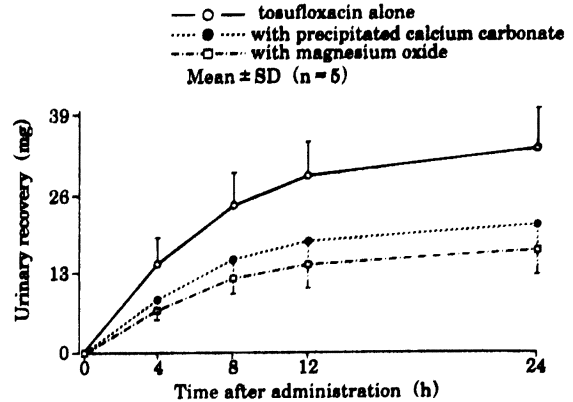


Fig. 2. Urinary excretion of tosofloxacin in humans following oral administration with and without precipitated calcium carbonate or magnesium oxide.

TFLX 併用使用時では上昇傾向を示したが、 $C_{max}$ 、 $AUC_{0-24h}$ において各投与群間に有意差は認められなかった。

## 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ざましく、その強い抗菌力と幅広い抗菌スペクトルおよび良好な組織移行性などから各種感染症に広く臨床使用されている。一方、ニューキノロン薬の使用に際し、同時に使用される金属イオンを含有する製剤がニューキノロン薬の体内動態に影響をおよぼすことはよく知られている。我々は金属イオン製剤によるニューキノロン薬の吸収阻害を系統的に検討し、その吸収阻害の程度はニューキノロン薬の種類や同時に使用される薬剤により異なることを報告<sup>1-5)</sup>している。この

Table 6. Urinary excretion of tosofloxacin in humans following oral administration with and without sodium ferrous citrate

Treatment	Urinary excretion (mg)			
	0~4 h	0~8 h	0~12 h	0~24 h
Tosofloxacin alone	11.475 ±7.790	20.883 ±8.161	25.456 ±8.710	29.780 ±9.838
Tosofloxacin with $\text{Fe}^{2+}$	6.366 ±3.739	12.961 ±6.352	16.604 ±7.315	20.129 ±8.087

$\text{Fe}^{2+}$ : sodium ferrous citrate

Values are means  $\pm$  SD of data from six volunteers

Table 5. Serum concentration of tosofloxacin in humans following oral administration with and without sodium ferrous citrate

Treatment	Serum concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )										
	0.5 h	1.0 h	1.5 h	2.0 h	2.5 h	3.0 h	4.0 h	6.0 h	8.0 h	12.0 h	24.0 h
Tosofloxacin alone	0.065 ±0.149	0.126 ±0.229	0.158 ±0.210	0.175 ±0.191	0.212 ±0.124	0.294 ±0.060	0.265 ±0.042	0.176 ±0.037	0.126 ±0.028	0.070 ±0.019	0.015 ±0.013
Tosofloxacin with $\text{Fe}^{2+}$	0.023 ±0.036	0.067 ±0.057	0.125 ±0.106	0.177 ±0.121	0.204 ±0.121	0.216 ±0.072	0.203 ±0.043	0.154 ±0.041	0.113 ±0.033	0.063 ±0.019	0.013 ±0.011

$\text{Fe}^{2+}$ : sodium ferrous citrate

Values are means  $\pm$  SD of data from six volunteers

Table 7. Pharmacokinetic parameters of tosofloxacin in humans following oral administration of tosofloxacin with and without sodium ferrous citrate

Treatment	Pharmacokinetic parameters					
	C <sub>max</sub> ( $\mu\text{g/ml}$ )	T <sub>max</sub> (h)	T <sub>1/2</sub> (h)	AUC <sub>0-24h</sub> ( $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ )	Vd/F (l)	UR <sub>0-24h</sub> (mg)
Tosufloxacin alone	0.3600 $\pm 0.1127$ (100)	2.583 $\pm 1.021$	5.347 $\pm 1.427$	2.369 $\pm 0.767$ (100)	477.1 $\pm 87.2$	29.780 $\pm 9.838$ (100)
Tosufloxacin with Fe <sup>2+</sup>	0.2480 $\pm 0.0843$ (68.9)	** $\pm 0.837$	3.000 $\pm 1.272$	5.343 $\pm 0.642$ (84.1)	* $\pm 159.4$	585.5 $\pm 8.087$ (67.6)
						NS

Fe<sup>2+</sup>: sodium ferrous citrate

UR: Urinary excretion

Values are means  $\pm$  SD of data from six volunteers

analysis of variance-F test

NS: Not statistically significant compared with tosofloxacin alone ( $P \geq 0.05$ )\*: Statistically significant compared with tosofloxacin alone ( $P < 0.05$ )\*\* : Statistically significant compared with tosofloxacin alone ( $P < 0.01$ )

( ): percentage with 100 as the base of tosofloxacin

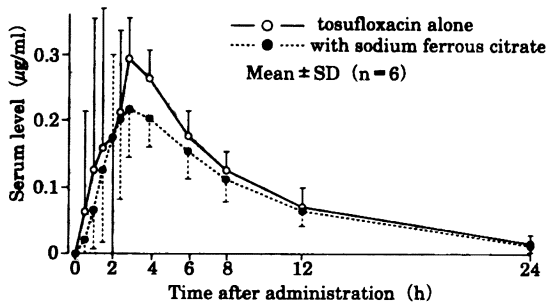


Fig. 3. Serum levels of tosofloxacin in humans following oral administration with and without sodium ferrous citrate.

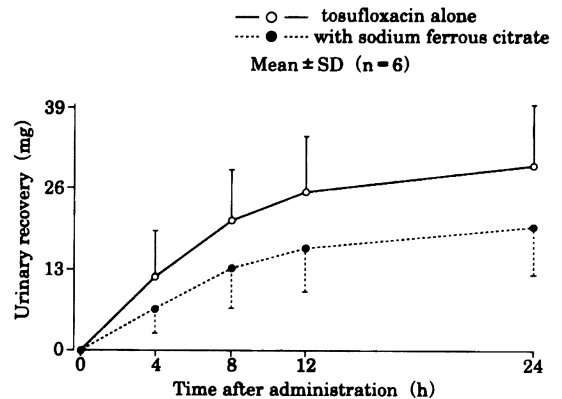


Fig. 4. Urinary excretion of tosofloxacin in humans following oral administration with and without sodium ferrous citrate.

吸収阻害の原因は消化管内 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, さらに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。しかしながらニューキノロン薬の場合においては金属イオンとのキレート形成にあるとされており<sup>6,7)</sup>, その化学構造によりキレート形成しにくく, 吸収阻害の程

度が少ないとする薬剤も報告<sup>8,9)</sup>されている。一連の検討のなかでは, 金属イオン含有製剤そのものの吸収におよぼすニューキノロン薬の影響についての検討はなされていない。今回, 強い抗菌力と広い抗菌スペクトルを有し, 1990年4月の発売以来各科領域感染症に繁

Table 8. Serum concentration of iron in humans following oral administration of tosofloxacin, sodium ferrous citrate, and tosofloxacin with sodium ferrous citrate

Treatment	Serum concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )											
	0 h	0.5 h	1.0 h	1.5 h	2.0 h	2.5 h	3.0 h	4.0 h	6.0 h	8.0 h	12.0 h	24.0 h
Tosufloxacin alone	1.022 $\pm 0.228$	1.095 $\pm 0.235$	1.068 $\pm 0.249$	1.060 $\pm 0.219$	1.067 $\pm 0.212$	1.035 $\pm 0.225$	0.997 $\pm 0.232$	0.925 $\pm 0.246$	0.777 $\pm 0.257$	0.662 $\pm 0.200$	0.637 $\pm 0.145$	0.765 $\pm 0.177$
Fe <sup>2+</sup> alone	1.050 $\pm 0.433$	1.125 $\pm 0.377$	1.248 $\pm 0.378$	1.377 $\pm 0.364$	1.492 $\pm 0.437$	1.507 $\pm 0.447$	1.495 $\pm 0.459$	1.403 $\pm 0.367$	1.055 $\pm 0.233$	0.832 $\pm 0.228$	0.633 $\pm 0.257$	0.777 $\pm 0.228$
Tosufloxacin with Fe <sup>2+</sup>	0.943 $\pm 0.232$	1.032 $\pm 0.238$	1.223 $\pm 0.239$	1.390 $\pm 0.424$	1.532 $\pm 0.613$	1.595 $\pm 0.687$	1.655 $\pm 0.772$	1.588 $\pm 0.706$	1.242 $\pm 0.526$	0.983 $\pm 0.396$	0.783 $\pm 0.178$	0.755 $\pm 0.231$

Fe<sup>2+</sup>: Sodium ferrous citrateValues are means  $\pm$  SD of data from six volunteers

Table 9. Pharmacokinetic parameters of serum iron in humans following oral administration of tosofloxacin, sodium ferrous citrate and tosofloxacin with sodium ferrous citrate

Treatment	Pharmacokinetic parameters	
	$C_{max}$ ( $\mu\text{g/ml}$ )	$AUC_{0-24h}$ ( $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ )
Tosofloxacin alone	$1.197 \pm 0.292$ (100)	$18.27 \pm 3.27$ (100)
$\text{Fe}^{2+}$ alone	$1.553 \pm 0.477$ (136.6)	$21.19 \pm 4.81$ (116.0)
Tosofloxacin with $\text{Fe}^{2+}$	$1.680 \pm 0.753$ (147.8)	$23.48 \pm 5.75$ (128.5)

$\text{Fe}^{2+}$ : Sodium ferrous citrate

Values are means  $\pm$  SD of data from six volunteers

multiple comparison-Tukey's method

NS:  $P \geq 0.05$

( ): percentage with 100 as the base of tosofloxacin

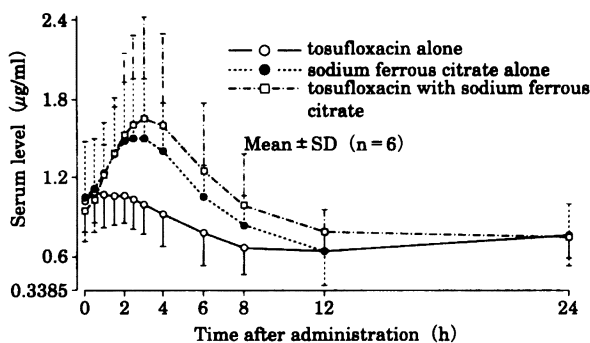


Fig. 5. Serum level of iron in humans following oral administration of tosofloxacin, sodium ferrous citrate, and tosofloxacin with sodium ferrous citrate.

用されている TFLX について、日常臨床使用されている鉄、カルシウムおよびマグネシウムの各金属イオンを含有する製剤との同時使用による TFLX の薬物動態、逆に TFLX が鉄剤の吸収におよぼす影響を健康成人男子志願者において検討した。検討薬剤としては日常よく使用されている金属イオン製剤のうち以前検討した水酸化アルミニウムゲル<sup>6)</sup>を除き沈降炭酸カルシウム、酸化マグネシウムおよび本邦の鉄剤使用の約 50% を占めているクエン酸第一鉄ナトリウムを選択した。使用方法は TFLX が食前より食後使用の方がバイオアベイラビリティが高い<sup>10)</sup> こと、クエン酸第一鉄ナトリウムの使用方法が食後とされていることより、食後使用にて実施した。

カルシウム製剤、マグネシウム製剤との併用試験および鉄剤との併用試験におけるそれぞれの TFLX 単独使用群の結果はおたがいに近似していたが、本剤の臨床第 I 相試験である中島ら<sup>10)</sup> の成績に比し若干低値を

示した。

TFLX に沈降炭酸カルシウム、酸化マグネシウムおよびクエン酸第一鉄ナトリウムを併用した場合、単独投与時と比べ血清中 TFLX の  $C_{max}$  は 52.6, 37.4, 68.9%,  $AUC_{0-24h}$  は 57.6, 45.8, 84.1% にそれぞれ有意に低下した。また、24 時間までの尿中 TFLX 排泄量はそれぞれ 63.2, 51.2, 67.6% に減少した。この原因は  $T_{max}$  および  $T_{1/2}$  が変化していないことより、代謝や排泄の変化によるものではなく吸収阻害によるものと考えられた。

中村ら<sup>11)</sup> による同様な食後使用時の乾燥水酸化アルミニウムゲル 1g との併用使用の成績では血清中 TFLX の  $C_{max}$ ,  $AUC_{0-10h}$  は単独使用時と比べそれぞれ 59.1, 62.7% に低下した。今回の成績を含め、金属イオンによる TFLX の吸収阻害の程度は  $\text{Mg}^{2+} > \text{Ca}^{2+} \geq \text{Al}^{3+} \geq \text{Fe}^{2+}$  の順であった。この順は著者らが以前検討<sup>2)</sup> した DR-3355 (ofloxacin S-(-) 体) での順位  $\text{Al}^{3+} > \text{Fe}^{2+} \approx \text{Mg}^{2+} > \text{Ca}^{2+}$  とは異なるものであった。このことは吸収阻害の程度はニューキノロン薬の種類や併用する金属イオン製剤の種類により異なることを示しており、ニューキノロン薬と金属イオンとのキレート生成能のみではなく、内服薬の吸収における様々な要因、メカニズムが関与しているものと考えられる。

一方、逆に金属イオン製剤の吸収におよぼすニューキノロン薬の影響についての検討は報告されていない。今回、鉄欠乏性貧血の治療に広く使用されているクエン酸第一鉄ナトリウムを用い、TFLX が鉄吸収におよぼす影響を検討した。

鉄剤服用後の鉄吸収は、体内の貯蔵鉄量によって大きな影響を受け、体内に貯蔵鉄量の少ない時は亢進し、多い時には抑制されるなど固体差が大きく、また、鉄

剤の種類によってその吸収のメカニズムが異なる可能性も示唆されている<sup>12)</sup>。鉄吸収に影響をおよぼす種々の因子が検討報告されている。薬剤相互作用でみるとテトラサイクリン系抗生物質、制酸剤、アスコルビン酸<sup>13)</sup>等が報告されているが、特にテトラサイクリン系抗生物質は鉄イオンとキレート化合物を形成することにより鉄吸収を抑制し<sup>14)</sup>、また自らの吸収も抑制されるという相互に吸収を阻害することが報告されている<sup>15)</sup>。また、制酸剤については鉄の吸収を阻害するとの報告<sup>16)</sup>がある一方逆に亢進させたとの報告<sup>17)</sup>もある。ニューキノロン薬もテトラサイクリン系抗生物質と同様鉄イオンとキレート化合物を形成し、相互に吸収を阻害することが考えられる。鉄は生体成分でもあるので、TFLX 単独使用群を内因性鉄レベルとし、クエン酸第一鉄単独使用群および TFLX 併用使用群における血清鉄濃度を比較した。クエン酸第一鉄使用の 2 群における血清鉄の平均推移は投与 1 時間後で上昇がみられ、2.5~3 時間後にピークを示した。薬物動態学的パラメータによる  $C_{max}$  の増加 ( $\Delta C_{max}$ ) はクエン酸第一鉄単独使用群で 0.416  $\mu\text{g/ml}$ 、TFLX 併用使用群で 0.543  $\mu\text{g/ml}$  であり、AUC の増加 ( $\Delta \text{AUC}$ ) はそれぞれ 2.92, 5.21  $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$  であった。この結果は宮尾ら<sup>18)</sup>の成績に概略一致した。クエン酸第一鉄単独使用群と TFLX 併用使用群ではその  $C_{max}$  と AUC の平均値に特に低下は認められず、TFLX がクエン酸第一鉄の吸収におよぼす影響は小さいことが示唆されたが、バラツキが大きく 3 群間に統計学的な有意差は認められず更に検討が必要と考えられた。

以上、TFLX について、金属イオン製剤との併用による薬物動態の変化および TFLX が鉄剤の吸収におよぼす影響について検討した。その結果、TFLX はカルシウム、マグネシウムおよび鉄の各金属イオンを含有する製剤との併用において TFLX のバイオアベイラビリティを低下させる。また、血清鉄濃度は、鉄剤単独および TFLX との併用において  $C_{max}$ 、 $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$  の平均値には低下は認められず、TFLX が鉄剤の吸収におよぼす影響は少ないものと考えられた。

なお、本論文の要旨は、第 42 回日本化学療法学会東日本支部総会 (1995 年 10 月、松本) において発表した。

#### 謝 辞

本研究を進めるにあたり、多大な協力を戴いた北里研究所バイオアトミックセンター 丁 宗鉄先生、上馬場和夫先生に深謝致します。

#### 文 献

1) 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
- 2) 柴 孝也: ニューキノロン薬と制酸剤. *Pharma Medica* 10: 68~73, 1992
- 3) 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
- 4) 嶋田甚五郎, 他: Sparfloxacin に関する基礎的・臨床的研究. *Chemotherapy* 39 (S-4): 234~244, 1991
- 5) 柴 孝也, 吉田正樹, 吉川晃司, 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 5 報). 第 38 回日本化学療法学会東日本支部総会 (Abstract) 58: 88, 1991
- 6) 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
- 7) Polk R E: Drug-drug interactions with ciprofloxacin and other fluoroquinolones. *Am. J. Med.* 87 (suppl 5 A): 76S~81S, 1989
- 8) Julia A B, Peter A T, David H P: Fleroxacin a review of its pharmacology and therapeutic efficacy in various infections. *Drug* 49: 794~850, 1995
- 9) 高沢謙二, 藤田雅巳: 健常人における fleroxacin の胃腸管吸収におよぼす他剤の影響. *日本化学療法学会雑誌* 43: 830~835, 1995
- 10) 中島光好, 植松俊彦, 金丸光隆, 保田 隆, 渡辺泰雄, 田井 賢: T-3262 の臨床第 I 相試験. *Chemotherapy* 36 (S-9): 158~180, 1988
- 11) 中村千鶴子, 南留美子, 猪爪信夫, 中野真汎: Tosufloxacin tosilate の体内動態に及ぼす併用薬物の影響. *Jpn. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 23: 111~112, 1992
- 12) 本屋敏郎, 山田勝士: 鉄欠乏性貧血治療薬の生体内動態. *薬局* 45: 1277~1281, 1994
- 13) Brise H, Haliberg L: Effect of ascorbic acid on iron absorption. *Acta Med. Scand. Suppl.* 171: 51~58, 1962
- 14) Neuvonen P J, Gothoni G, Hackman R, Bjorksten K: Interference of iron with the absorption of tetracyclines in man. *Brit. med. J.* 4: 532~534, 1970
- 15) 石橋丸應, 中村和男, 本屋敏郎, 若松弘文, 新川輝俊, 松本恭幸: テトラサイクリン系抗生物質の鉄の吸収に及ぼす影響. *医学のあゆみ* 112: 754~756, 1980
- 16) Hall G J L, Davis A E: Inhibition of iron absorption by magnesium trisilicate. *Med. J. Aust.* 2: 95, 1969
- 17) 石橋丸應, 中村和男, 本屋敏郎, 若松弘文, 新川輝俊, 松本恭幸: 制酸剤の鉄の吸収に及ぼす影響. *医学のあゆみ* 113: 25~27, 1980
- 18) 宮尾誠一, 岩田展明, 前川 正: E-0708 の臨床第 I 相試験成績. *臨床と研究* 61: 2049~2064, 1984

## Effect of drugs containing metal cations on absorption of tosylloxacin tosylate in healthy males

Kohya Shiba, Mitsuo Sakamoto, Yasushi Nakazawa, Nahoko Shindo  
Hiromi Maezawa, 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

We investigated the effect of commonly used drugs containing metal cations, e. g., precipitated calcium carbonate, magnesium oxide, and sodium ferrous citrate on the gastrointestinal absorption of tosylloxacin tosylate (TFLX) in healthy adult male volunteers, and also investigated the effect of TFLX on the absorption of sodium ferrous citrate. TFLX 150mg was given orally to non-fasting subjects with and without 1g of precipitated calcium carbonate, 1g of magnesium oxide or 100mg of iron as sodium ferrous citrate. An analysis of  $C_{max}$  and  $AUC_{0-24h}$ , obtained from blood pharmacokinetic parameters and urinary excretion volume over a 0~24h period ( $UR_{0-24h}$ ) showed that concurrent administration of TFLX with precipitated calcium carbonate, magnesium oxide, or sodium ferrous citrate decreased the bioavailability of TFLX. Under these conditions,  $C_{max}$ ,  $AUC_{0-24h}$ , and  $UR_{0-24h}$  were decreased to 52.6%, 57.6%, and 63.2% respectively, when administered with precipitated calcium carbonate, to 37.4%, 45.8% and 51.2% with magnesium oxide, and to 68.9%, 84.1% and 67.6% with sodium ferrous citrate. No particular decreases in mean  $C_{max}$  or  $AUC_{0-24h}$  values were noted at the concentrations of serum iron measured after administration of sodium ferrous citrate alone and after coadministration with TFLX. Therefore, we concluded that TFLX has little influence on sodium ferrous citrate absorption.