

プロドラッグ型キノロン薬 NM441 の吸収に及ぼす牛乳の影響

齋藤 玲・多羅尾 史明

北海道大学医療技術短期大学部*

新規プロドラッグ型キノロン系抗菌剤 NM441 の吸収に及ぼす牛乳の影響について、健常成人男性志願者 6 名を対象に検討した。

NM441 200mg (活性本体 NM394 として 200mg 含有) 空腹単回投与時の NM394 血清中濃度は、水 200ml での服薬時および牛乳 200ml での服薬時で、それぞれ C_{max} が $1.43 \pm 0.27 \mu\text{g/ml}$ から $1.00 \pm 0.26 \mu\text{g/ml}$ に、 $AUC_{0-\infty}$ が $7.60 \pm 1.47 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ から $5.19 \pm 1.72 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (平均値 \pm SD) に、約 30% 有意に低下した。24 時間までの累積尿中排泄率も $43.9 \pm 5.8\%$ から $30.8 \pm 5.4\%$ と約 30% 低下した。 T_{max} , $T_{1/2}$ については大きな差は認められなかった。以上の結果より、牛乳での服薬は NM441 の吸収を低下させることが確認された。

Key words: NM441, NM394, ofloxacin, 牛乳, 体内動態

NM441 は日本新薬株式会社で創製された、プロドラッグ型のキノロン系合成抗菌剤である。NM441 の活性本体 NM394 の化学式は (±)-6-fluoro-1-methyl-4-oxo-(1-piperazinyl)-4H-[1,3]thiazeto[3,2-a]quinoline-3-carboxylic acid であり、キノリン環骨格の 1 位と 2 位に S を含む 4 員環構造を有している。NM441 は NM394 の 7 位ピペラジニル基にオキソジオキソレニルメチル基をつけ吸収性が高められている。本剤は経口投与後上部消化管より吸収された後速やかに代謝され、活性本体 NM394 として抗菌活性を示す¹⁾。NM394 はグラム陽性菌およびグラム陰性菌に対して広範囲の抗菌スペクトルを有し、特に緑膿菌を含むグラム陰性菌による実験的感染症に対して強い抗菌力を示す^{2,3)}。

臨床第 I 相試験において、100, 200 および 400mg 空腹単回投与時の NM394 血漿中濃度は投与後約 1 時間で最高濃度に達し、消失半減期は 7.7~8.9 時間であった⁴⁾。また、投与後 48 時間までの累積尿中排泄率は 31~46% であった⁴⁾。

今回、我々は健常成人男性志願者 6 名を対象として、牛乳による服薬時の本剤の吸収に及ぼす影響について、本剤は水または牛乳、ofloxacin (OFLX, タリビッド®) は水で服用する 3-way crossover 法で検討したので、その成績を報告する。

なお本試験は、野幌病院治験審査委員会において治験実施が承認された後、1992 年 11 月に野幌病院にて実施された。

I. 試験方法

1. 治験薬

NM441 は、NM394 として 100mg 含有する 100mg 錠を使用した。また、薬物体内動態の比較対照薬剤として、OFLX 100mg 錠を使用した。

2. 被験者

本試験の意義、目的、内容について十分理解し、本試験への参加を志願した 20 歳以上の健常成人男性志願者を対象として、問診、既往歴調査、血液一般および血液生化学検査を実施し、適格と判断された 6 名を被験者とした。

被験者には、本剤の非臨床試験および先行する臨床試験成績ならびに本試験の目的、内容、試験方法および予想される副作用について十分な説明をし、文書による同意を得た。試験への参加および途中辞退は、被験者の自由意志とした。

被験者の年齢、身長および体重は、それぞれ 20~22 歳 (平均値 \pm SD: 20.7 ± 0.3 歳)、160~178 cm (平均値 \pm SD: 169.7 ± 2.5 cm)、57~75 kg (平均値 \pm SD: 65.2 ± 3.3 kg) であった (Table 1)。

Table 1. Background characteristics and allocation of six healthy male volunteers

Group	Volunteer no.	Age (yr)	Body height (cm)	Body weight (kg)	Treatment		
					Period I	Period II	Period III
1	1	22	178	75	NM441 with water	NM441 with milk	ofloxacin with water
	2	20	169	71	NM441 with water	NM441 with milk	ofloxacin with water
2	3	21	167	59	NM441 with milk	ofloxacin with water	NM441 with water
	4	20	172	58	NM441 with milk	ofloxacin with water	NM441 with water
3	5	20	160	57	ofloxacin with water	NM441 with water	NM441 with milk
	6	21	172	71	ofloxacin with water	NM441 with water	NM441 with milk
Mean \pm SD		20.7 \pm 0.3	169.7 \pm 2.5	65.2 \pm 3.3			

* 〒060 札幌市北区北 12 条西 5 丁目

3. 投与量および投与方法

投与量は NM441, OFLX とともに 200mg (100mg 錠 2錠) とした。被験者 6 名は無作為に 2 名ずつの 3 群に分け、Table 1 に示すとおり 3-way crossover 法に従い、1 週間の間隔で NM441 を水または牛乳 200ml により服薬、または OFLX を水 200ml にて服薬した。牛乳は市販の牛乳(雪印 3.5 牛乳, 乳脂肪分 3.5% 以上, 無脂乳固形分 8.3% 以上)を使用した。なお, OFLX については牛乳による服薬で吸収に影響を受けないことが報告されており⁹⁾, 本試験では水での服薬時のみの動態を検討した。

被験者は投与前夜 22 時以降は絶食とし、当日 7 時に薬剤を服薬し、4 時間後に昼食を、10 時間後に夕食をとらせた。また、投与前日 18 時から投与後 24 時間の諸検査終了までは、治験担当医師の管理のもと、野幌病院に入院させた。

4. 観察・検査方法

1) 安全性

Fig. 1 の試験スケジュールに従い、自覚症状の聴取および問診を実施した。体温、身長、体重の測定は投与前に実施した。

臨床検査は Table 2 に示した項目について、投与前および投与後 24 時間に実施した。血糖値については、投与前、投与後 3 および 4 時間に測定した。

2) 薬物濃度の測定

Fig. 1 の試験スケジュールに従い、投与前ならびに投与後 0.25, 0.5, 1.0, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 24 時間の 12 ポイントで採血を行い、得られた血液を遠心分離して血清を採取し、濃度測定時まで凍結保存した。ま

た、投与後 0~2, 2~4, 4~6, 6~8, 8~12, 12~24 時間に蓄尿を行い、得られた尿は尿量測定後、濃度測定時まで凍結保存した。

血清中および尿中の NM394 および OFLX 濃度は、*Escherichia coli* Kp 株を試験菌とするディスク法またはカップ法にて、北海道大学医療技術短期大学部において測定した。測定用培地としては感受性培地(ニッスイ)を使用した。標準曲線は、血清は被験者のプール血清を用い、尿は 1/15 M リン酸緩衝液 (pH 8.0) を用いて作成した。

3) 薬物体内動態の解析および統計処理

薬剤の血清中最高濃度 (C_{max}) およびその到達時間 (T_{max}) は、濃度実測値より計算した。消失半減期 ($T_{1/2}$) は 6~24 時間の血清中濃度推移より、血清中濃度-時間曲線下面積 ($AUC_{0-\infty}$) は、台形法により薬物濃度値無限大時間まで外挿し計算した。また、平均滞留時間 (MRT) を算出し、その結果より分布容積 (V_{dss}/F) および全身クリアランス (CL_{tot}/F) を計算した。

牛乳の吸収への影響を検討するため、NM394 の薬物速度論的パラメーター値および累積尿中排泄率の有意差検定を対応のある t 検定で行い、その有意水準は 5% とした。なお、本文中の値は平均値 \pm SD で表示した。

II. 結 果

1. 安全性

全投与群のいずれの被験者においても異常所見は認められず、臨床検査結果においても問題とすべき異常変動は認められなかった。血糖値は、投与前、投与後 3 および 4 時間で異常変動は認められなかった (Table 3)。

	Time after administration (h)													
	-0.5	0	0.25	0.5	1	1.5	2	3	4	6	8	10	12	24
Drug administration		↑												
Meal									○			○		
Subjective and Objective symptoms	○		○	○	○	○	○	○	○	○	○		○	○
Body temperature, Height, Weight	○													
Clinical laboratory test	○													○
Serum drug concentration	○		○	○	○	○	○	○	○	○	○		○	○
Urinary drug concentration			----- ----- ----- ----- -----											

Fig. 1. Study schedule

Table 2. Items of clinical laboratory tests

Hematology	RBC, Hb, Ht, Platelets, WBC, WBC differential, Reticulocytes
Blood chemistry	GOT, GPT, ALP, Total and direct bilirubin, LDH, γ -GTP, LAP, BUN, Creatinine, Na, K, Cl, Glucose
Urinalysis	pH, Protein, Glucose, Urobilinogen, Bilirubin, Occult blood, Ketone body

Table 3-1 Clinical laboratory findings

Parameter	Volunteer no. Normal range	1						2											
		Period I		Period II		Period III		Period I		Period II		Period III							
		before	after	before	after	before	after	before	after	before	after	before	after						
RBC	410~530 ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	530	530	524	536*	515	531*	526	509	482	497	485	483						
Hb	13.6~16.8 (g/dl)	15.7	15.9	15.8	16.2	15.1	15.9	15.4	15.1	14.5	14.7	14.1	14.5						
Ht	40.0~48.0 (%)	48.0	49.8*	46.2	47.5	47.0	46.9	48.1*	47.9	43.2	44.4	44.1	43.3						
Platelets	13~30 ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	25.8	25.2	26.4	26.6	23.0	25.0	29.2	29.0	31.7*	30.6*	29.1	29.9						
WBC	4,000~8,000 (/mm ³)	6,700	5,200	6,000	5,600	6,200	6,300	6,200	5,900	6,600	6,100	5,900	5,700						
WBC differential	Basophils	0~3 (%)	0	0	1	1	0	1	1	1	1	1	0	1					
	Eosinophils	1~5 (%)	0*	3	3	2	3	2	1	1	1	2	2	1					
	Neutrophils	47~76 (%)	45*	37*	39*	39*	27*	36*	43*	49	49	45*	40*	47					
	Lymphocytes	20~45 (%)	54*	54*	52*	52*	63*	55*	49*	44	40*	46*	50*	47*					
	Monocytes	2~8 (%)	1*	6	5	6	7	6	6	5	9*	6	8	4					
Reticulocytes	2~20 (‰)	11	9	14	13	15	16	10	10	10	11	11	11						
GOT	<40 (K.U)	19	19	20	16	17	19	15	12	19	16	16	16						
GPT	<30 (K.U)	16	17	15	15	15	18	10	8	13	11	9	10						
ALP	2.0~11.0 (KA.U)	7.5	7.7	7.8	8.4	8.3	8.4	5.3	5.4	5.0	4.9	5.3	5.3						
D. bilirubin	0.1~0.3 (mg/dl)	0.3	0.3	0.2	0.1	0.1	0.4*	0.2	0.2	0.2	0.3	0.1	0.3						
T. bilirubin	0.2~0.8 (mg/dl)	1.2*	0.8	0.6	0.6	0.5	0.8	0.7	0.5	0.6	0.5	0.4	0.6						
LDH	150~500 (Wrok.U)	293	320	323	317	293	297	230	223	337	312	284	288						
γ -GTP	<40 (mU/ml)	13	14	12	14	14	12	9	9	11	9	10	8						
LAP	70~200 (GR.U)	134	132	127	138	123	124	126	130	126	122	123	116						
BUN	8.0~20.0 (mg/dl)	15.8	18.0	14.2	14.4	17.0	15.9	12.5	14.4	11.8	12.1	13.3	13.5						
Creatinine	0.4~1.3 (mg/dl)	0.9	0.9	0.9	1.0	0.9	0.9	0.8	0.8	1.2	0.9	0.9	0.8						
electrolyte	Na	135~150 (mEq/l)	141	141	140	139	139	141	141	143	144	141	140	144					
	K	3.5~5.3 (mEq/l)	4.3	4.6	3.9	4.6	4.3	4.5	4.8	4.1	4.1	4.5	4.4	4.5					
	Cl	96~110 (mEq/l)	103	101	103	101	102	101	101	105	104	104	103	104					
	pH	5~8	6.0	6.0	6.0	7.0	6.0	6.0	5.0	6.0	6.0	6.0	5.0	5.0					
Protein	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)						
Glucose	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)						
Urobilinogen	(\pm)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)						
Bilirubin	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)						
Occult blood	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)						
Ketone body	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)						
Glucose**	70~110 (mg/dl)	95	87	84		97	89	85	100	95	91	82	82		88	89	89	93	86

* : abnormal value, ** : before, 3 hours after, 4 hours after

Table 3-2 Clinical laboratory findings

Parameter	Volunteer no. Normal range	1						2														
		Period I		Period II		Period III		Period I		Period II		Period III										
		before	after	before	after	before	after	before	after	before	after	before	after									
RBC	410~530 ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	541*	522	545*	552*	551*	549*	566*	523	536*	546*	503	535*									
Hb	13.6~16.8 (g/dl)	15.5	15.2	15.7	16.0	16.1	16.2	15.9	15.3	15.3	15.7	14.6	15.8									
Ht	40.0~48.0 (%)	46.9	45.4	47.8	50.2*	46.9	47.1	49.4*	45.5	46.9	50.5*	43.5	46.9									
Platelets	13~30 ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	20.1	22.0	18.7	21.8	24.8	23.8	24.1	24.2	21.6	21.3	22.7	23.0									
WBC	4,000~8,000 (/mm ³)	8,600*	8,000	7,900	8,100*	7,900	8,500*	5,500	6,200	4,500	5,400	6,300	6,400									
WBC differential	Basophils	0~3 (%)	0	0	0	0	1	1	1	1	0	2	1	1								
	Eosinophils	1~5 (%)	2	2	2	2	2	2	4	3	3	3	5	4								
	Neutrophils	47~76 (%)	54	57	56	56	46*	51	32*	43*	48	39*	41*	38*								
	Lymphocytes	20~45 (%)	38	36	37	37	42	40	54*	47*	46*	51*	48*	51*								
	Monocytes	2~8 (%)	6	5	5	5	9*	6	9*	6	3	5	5	6								
Reticulocytes	2~20 (‰)	9	8	7	8	9	8	10	9	10	9	10	9									
GOT	<40 (K.U)	14	11	13	18	15	12	18	17	13	12	38	34									
GPT	<30 (K.U)	9	8	9	10	13	12	10	9	7	7	10	13									
ALP	2.0~11.0 (KA.U)	8.3	7.5	7.5	8.3	8.3	8.3	10.4	9.3	8.1	9.0	8.1	8.8									
D. bilirubin	0.1~0.3 (mg/dl)	0.3	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.3	0.3	0.2	0.3	0.2									
T. bilirubin	0.2~0.8 (mg/dl)	0.9*	0.4	0.6	0.5	0.8	0.7	0.8	0.5	0.8	0.4	0.8	0.5									
LDH	150~500 (Wrok.U)	254	271	267	294	304	288	287	293	268	276	407	379									
γ -GTP	<40 (mU/ml)	8	8	9	7	8	8	11	10	10	11	8	10									
LAP	70~200 (GR.U)	116	112	115	133	119	126	146	132	143	146	134	145									
BUN	8.0~20.0 (mg/dl)	12.4	11.8	10.5	13.7	12.9	14.4	15.8	17.0	16.3	16.6	16.0	14.1									
Creatinine	0.4~1.3 (mg/dl)	0.9	0.5	0.9	0.8	1.0	0.9	0.9	0.8	0.8	0.8	0.9	0.9									
electrolyte	Na	135~150 (mEq/l)	140	145	141	141	139	142	140	146	141	142	144									
	K	3.5~5.3 (mEq/l)	4.3	3.6	4.4	3.6	4.0	4.4	4.7	4.2	4.4	3.9	4.1	4.7								
	Cl	96~110 (mEq/l)	102	104	102	100	101	101	103	105	101	104	104	108								
	pH	5~8	5.0	5.0	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0	5.0	7.0	6.0	6.0	6.0								
Protein	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)									
Glucose	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)									
Urobilinogen	(\pm)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)									
Bilirubin	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)									
Occult blood	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)									
Ketone body	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)									
Glucose**	70~110 (mg/dl)	82	79	78		82	82	75		87	85		83	84	85		76	80	76		90	88

* : abnormal value, ** : before, 3 hours after, 4 hours after

Table 3-3 Clinical laboratory findings

Parameter	Volunteer no. Normal range	1						2											
		Period I		Period II		Period III		Period I		Period II		Period III							
		before	after	before	after	before	after	before	after	before	after	before	after						
Hematology	RBC	410~530 ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	521	518	512	511	526	524	504	525	528	506	517	508					
	Hb	13.6~16.8 (g/dl)	15.4	15.4	14.8	15.3	15.4	15.6	14.7	15.2	15.2	14.6	14.6	14.6					
	Ht	40.0~48.0 (%)	44.9	44.6	45.6	44.7	46.2	47.6	42.2	43.8	45.4	42.6	43.9	44.4					
	Platelets	13~30 ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	31.8*	31.5*	29.1	30.8*	28.8	28.9	22.2	21.6	20.8	22.3	20.8	22.2					
	WBC	4,000~8,000 (/mm ³)	7,400	7,600	8,100*	7,500	7,800	7,500	7,800	6,800	7,400	7,600	6,200	7,200					
	WBC differential	Basophils	0~3 (%)	1	0	0	0	0	1	0	2	2	2	0	1				
		Eosinophils	1~5 (%)	5	2	3	3	3	3	4	4	3	4	1	3				
		Neutrophils	47~76 (%)	40*	58	46	41*	55	47	46*	50	51	56	58	54				
		Lymphocytes	20~45 (%)	50*	35	46*	53*	40	42	45	36	35	31	36	34				
		Monocytes	2~8 (%)	4	5	5	3	2	7	5	8	9*	7	5	8				
Reticulocytes	2~20 (‰)	16	15	16	16	15	16	22*	22*	18	17	20	18						
Blood chemistry	GOT	<40 (K.U)	21	18	19	18	15	14	16	14	13	20	14	11					
	GPT	<30 (K.U)	23	22	22	19	17	16	10	10	11	18	13	10					
	ALP	2.0~11.0 (KA.U)	9.0	8.7	8.8	8.8	8.0	9.0	9.8	10.3	11.4*	10.6	8.6	9.4					
	D. bilirubin	0.1~0.3 (mg/dl)	0.2	0.3	0.2	0.4*	0.3	0.3	0.3	0.3	0.2	0.4*	0.3	0.3					
	T. bilirubin	0.2~0.8 (mg/dl)	0.6	0.6	0.6	0.8	0.9*	0.6	1.1*	0.8	0.8	1.0*	1.3*	1.0*					
	LDH	150~500 (Wrok.U)	292	303	279	298	263	291	318	326	277	318	312	320					
	γ -GTP	<40 (mU/ml)	36	37	36	38	38	40*	12	13	14	16	15	14					
	LAP	70~200 (GR.U)	179	183	170	176	175	190	136	141	138	134	142	143					
	BUN	8.0~20.0 (mg/dl)	11.2	12.6	11.8	11.2	13.0	13.9	11.7	13.2	16.3	16.5	14.5	14.8					
	Creatinine	0.4~1.3 (mg/dl)	0.9	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.9	1.0	0.8	0.8	0.8	0.8					
	electrolyte	Na	135~150 (mEq/l)	142	140	141	146	143	143	142	141	141	145	142	142				
		K	3.5~5.3 (mEq/l)	4.1	4.3	4.3	4.3	4.4	4.3	4.1	4.6	4.1	4.3	4.1	4.0				
Cl		96~110 (mEq/l)	105	103	104	105	104	103	102	106	103	104	102	105					
pH		5~8	6.0	6.0	5.0	5.0	5.0	5.0	6.0	6.0	5.0	5.0	6.0	6.0					
Urinalysis	Protein	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)					
	Glucose	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)					
	Urobilinogen	(±)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)					
	Bilirubin	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)					
	Occult blood	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)					
	Ketone body	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)					
Glucose**	70~110 (mg/dl)		90	84	91	88	83	90	88	80		86	88	95	93	87	90	91	79

*: abnormal value, **: before, 3 hours after, 4 hours after

2. 薬物体内動態

1) NM394 血清中濃度

NM441 を 200mg 経口投与後の血清中 NM394 濃度推移を Table 4 および Fig. 2 に、薬物速度論的解析結果を Table 5 に示す。水で服薬した場合の NM394 血清中濃度は、1.3±0.4 時間で最高濃度 1.43±0.27 $\mu\text{g}/\text{ml}$ に達し、半減期 6.4±0.7 時間で消失した。AUC_{0-∞}, MRT, Vdss/F, CLtot/F はそれぞれ 7.60±1.47 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$, 7.6±1.0h, 206.0±47.7L/body, 456.5±112.6ml/min であった。

牛乳で服薬した場合の NM394 血清中濃度は水での服薬時に比べて低く推移し、C_{max} は 1.00±0.26 $\mu\text{g}/\text{ml}$, AUC_{0-∞} は 5.19±1.72 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ と、それぞれ 30%, 32% 有意に低下した。T_{max}, T_{1/2}, MRT はそれぞれ 1.1±0.5 h, 7.4±1.8h, 8.5±2.0h であり、有意差は認められなかった。Vdss/F, CLtot/F はそれぞれ 374.1±204.5L/body, 699.4±215.4ml/min であった。

2) NM394 尿中排泄

NM441 を 200mg 経口投与後 24 時間までの NM394 尿中濃度および累積尿中排泄率を Table 6 および Fig. 3 に示す。牛乳での服薬により尿中濃度および排泄率は低下し、投与後 2 時間以後では有意差が認められた。24 時間までの累積排泄率は 43.9±5.8% から 30.8±5.4% と 28% 低下した。

3) OFLX 血清中濃度および尿中排泄

OFLX を 200mg 経口投与後の血清中濃度推移、薬物速度論的解析結果および尿中排泄を Table 7~9 に示す。T_{max}, C_{max}, T_{1/2}, AUC_{0-∞}, MRT, Vdss/F, CLtot/F はそれぞれ 1.3±0.3h, 2.37±0.17 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 6.4±0.5h, 18.78±2.47 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$, 9.1±0.4h, 98.6±13.6L/body, 180.0±22.7ml/min であり、24 時間累積尿中排泄率は 81.9±2.5% であった。

III. 考 察

キノロン系抗菌剤のいくつかは、アルミニウム、マグネシウム、カルシウム等のカチオン存在下で吸収に影響を受けることが報告されており⁶⁾, NM441 も制酸剤あるいは鉄剤との併用により、吸収率が低下することが確認されている⁷⁾。今回我々は、カルシウムを含んだ飲食物として常用される乳製品(牛乳)の、本剤の吸収に及ぼす影響を検討する目的で、健康成人男性を対象とした体内動態試験を実施した。

本剤または OFLX 投与により、随伴症状または臨床検査値異常変動は認められなかった。最近キノロン系抗菌剤の enoxacin および lomefloxacin において、重篤な低血糖を発現した症例が報告されており⁸⁾, 本試験においても単回投与時の空腹時血糖への影響について検討した。その結果、各群それぞれ投与後 2 ポイント、すなわち NM441 投与群でのべ 12 名 24 ポイント、OFLX 投与

Table 4. Serum concentrations of NM394 after oral administrations of NM441 with water or milk

Drug	Volunteer no.	Serum concentration ($\mu\text{g/ml}$)											
		Time after administration (h)											
		0	0.25	0.5	1	1.5	2	3	4	6	8	12	24
With water	1	ND	0.02	0.25	1.19	1.08	0.96	0.83	0.55	0.42	0.31	0.13	0.07
	2	ND	0.23	1.05	1.32	1.27	1.04	0.72	0.57	0.44	0.34	0.11	0.06
	3	ND	0.49	1.46	1.52	1.38	1.10	0.69	0.58	0.41	0.30	0.15	0.04
	4	ND	0.09	0.49	1.12	1.32	1.58	0.87	0.73	0.44	0.29	0.14	0.05
	5	ND	0.19	0.75	1.85	1.46	1.17	0.84	0.42	0.48	0.38	0.21	0.08
	6	ND	0.03	0.04	1.07	1.12	0.83	0.54	0.38	0.21	0.16	0.09	0.03
	Mean \pm SD		0.18 0.18	0.67 0.53	1.35 0.30	1.27 0.15	1.11 0.26	0.75 0.12	0.54 0.13	0.40 0.10	0.30 0.07	0.14 0.04	0.06 0.02
With milk	1	ND	0.02	0.62	0.97	0.63	0.44	0.28	0.21	0.17	0.13	0.08	0.03
	2	ND	0.05	0.61	0.47	0.46	0.33	0.21	0.17	0.13	0.11	0.06	0.04
	3	ND	0.03	0.36	1.32	1.28	1.16	0.98	0.69	0.47	0.34	0.12	0.06
	4	ND	0.03	0.63	0.31	0.54	0.86	0.72	0.49	0.34	0.22	0.07	0.04
	5	ND	0.03	0.76	0.97	0.94	0.82	0.52	0.42	0.31	0.22	0.12	0.05
	6	ND	0.09	0.87	1.25	0.76	0.68	0.39	0.28	0.21	0.14	0.09	0.03
	Mean \pm SD		0.04 0.03	0.64 0.17	0.88 0.41	0.77 0.30	0.72 0.30	0.52 0.29	0.38 0.20	0.27 0.13	0.19 0.09	0.09 0.03	0.04 0.01

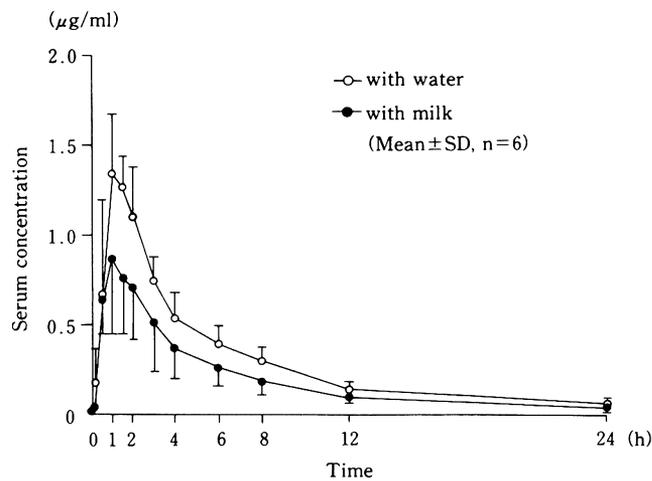
ND: $<0.05 \mu\text{g/ml}$ 

Fig. 2. Serum concentrations of NM394 after oral administrations of NM441 with water or milk

Table 5. Pharmacokinetic parameters of NM394 after oral administrations of NM441 with water or milk

Drug	Volunteer no.	T_{\max} (h)	C_{\max} ($\mu\text{g/ml}$)	$T_{1/2}$ (h)	$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$)	MRT (h)	V_{dss}/F (L/body)	CL_{tot}/F (ml/min)
With water	1	1.0	1.19	7.2	7.48	8.8	235.6	445.6
	2	1.0	1.32	6.4	7.72	7.4	192.7	431.8
	3	1.0	1.52	5.4	7.96	6.4	161.3	418.8
	4	2.0	1.58	6.0	8.14	7.0	171.3	409.5
	5	1.0	1.85	7.1	9.37	8.8	187.0	355.7
	6	1.5	1.12	6.5	4.92	7.1	288.2	677.5
	Mean \pm SD		1.3 0.4	1.43 0.27	6.4 0.7	7.60 1.47	7.6 1.0	206.0 47.7
With milk	1	1.0	0.97	7.4	3.82	8.3	433.5	872.6
	2	0.5	0.61	10.9	3.31	12.6	758.3	1,007.0
	3	1.0	1.32	6.3	8.08	7.4	183.7	412.5
	4	2.0	0.86	6.2	5.20	7.4	285.4	641.0
	5	1.0	0.97	7.1	6.03	8.4	279.3	552.8
	6	1.0	1.25	6.7	4.69	7.1	304.1	710.7
	Mean \pm SD		1.1 0.5	1.00 0.26	7.4 1.8	5.19 1.72	8.5 2.0	374.1 204.5
paired t-test		$p=0.1747$	$p=0.0430$	$p=0.2250$	$p=0.0262$	$p=0.3178$	—	—

Table 6. Urinary concentrations and cumulative recoveries of NM394 after oral administrations of NM441 with water or milk

Drug	Volunteer no.	Urinary concentration (cumulative recovery)					
		Time after administration (h)					
		0~2	2~4	4~6	6~8	8~12	12~24
With water	1	69(11.9)	132(24.1)	78(29.0)	91(31.7)	58(36.2)	21(43.7)
	2	259(18.1)	151(31.7)	88(37.0)	60(41.7)	52(46.5)	28(53.3)
	3	605(15.1)	183(25.2)	101(28.7)	53(31.6)	24(36.9)	14(42.9)
	4	438(9.9)	327(23.0)	127(27.1)	67(28.4)	49(33.9)	17(38.8)
	5	305(16.0)	162(27.7)	97(33.8)	31(36.3)	26(40.4)	55(46.9)
	6	413(10.3)	305(19.5)	98(24.2)	37(27.9)	18(32.4)	14(37.5)
	Mean ±SD	348(13.6) 182(3.3)	210(25.2) 84(4.2)	98(30.0) 16(4.7)	57(32.9) 22(5.2)	38(37.7) 17(5.1)	25(43.9) 16(5.8)
With milk	1	196(12.7)	46(18.1)	56(20.6)	47(22.4)	29(25.4)	5(28.2)
	2	246(7.4)	138(11.9)	74(15.6)	24(17.8)	25(20.9)	12(24.1)
	3	294(9.6)	63(13.1)	59(18.0)	37(21.8)	28(26.8)	12(31.4)
	4	63(4.9)	153(17.1)	49(21.5)	41(24.1)	23(24.6)	11(26.9)
	5	135(12.5)	51(18.7)	50(22.5)	49(25.1)	18(30.1)	17(36.6)
	6	362(12.7)	94(20.0)	65(24.2)	32(26.8)	18(31.8)	15(37.7)
	Mean ±SD	216(10.0) 108(3.3)	91(16.5) 46(3.2)	59(20.4) 9(3.1)	38(23.0) 9(3.1)	24(26.6) 5(3.9)	12(30.8) 4(5.4)
paired t-test	p=0.1220	p=0.0263	p=0.0216	p=0.0267	p=0.0198	p=0.0203	

μg/ml (% of dose)

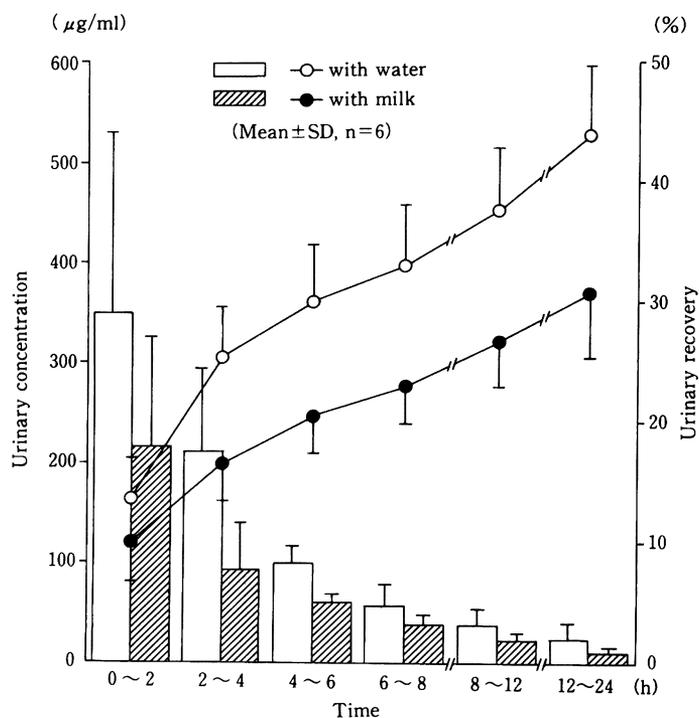


Fig. 3. Urinary concentrations and cumulative recoveries of NM394 after oral administrations of NM441 with water or milk

群でのべ6名12ポイントにおいて測定された血糖値に異常変動は認められず、本試験においては本剤およびOFLXの空腹時血糖への影響はうかがわれなかった。

本試験で得られたOFLXの薬物速度論的パラメーターを、他の健康成人データ⁹⁾と比較すると、 C_{max} , $AUC_{0-\infty}$ はそれぞれ $2.37\mu\text{g/ml}$ と $1.99\mu\text{g/ml}$, $18.78\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ と $15.58\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ と本試験の方がみかけ上や

や高いが、これはOFLXの T_{max} 付近の測定ポイント(1.5時間)を追加したことによるもので、本試験の成績は従来のデータとほぼ一致するといえよう。NM394薬物速度論的パラメーターについても同様に、臨床第I相試験成績⁹⁾のものと比較すると、 C_{max} , $AUC_{0-\infty}$ はそれぞれ $1.43\mu\text{g/ml}$ と $1.09\mu\text{g/ml}$, $7.60\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ と $6.41\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ であり、本試験の方がやや高いものの、同一被験者

Table 7. Serum concentrations of ofloxacin after oral administration of ofloxacin with water

Volunteer no.	Serum concentration ($\mu\text{g/ml}$)											
	Time after administration (h)											
	0	0.25	0.5	1	1.5	2	3	4	6	8	12	24
1	ND	0.04	0.13	2.17	2.42	1.87	1.52	1.27	0.91	0.59	0.63	0.12
2	ND	0.07	1.22	1.65	2.17	1.75	1.44	1.23	0.89	0.56	0.59	0.14
3	ND	0.39	1.62	2.58	2.62	2.19	1.62	1.53	1.22	1.02	0.76	0.15
4	ND	0.05	0.42	2.45	2.07	1.88	1.53	1.43	1.18	0.88	0.71	0.16
5	ND	0.05	0.81	2.26	2.38	1.82	1.56	1.23	1.05	0.86	0.52	0.14
6	ND	0.78	1.75	2.18	1.87	1.56	1.18	1.08	0.84	0.62	0.42	0.13
Mean		0.23	0.99	2.22	2.26	1.85	1.48	1.30	1.02	0.76	0.61	0.14
$\pm\text{SD}$		0.3	0.65	0.32	0.27	0.21	0.16	0.16	0.16	0.19	0.12	0.01

ND: $<0.05 \mu\text{g/ml}$

Table 8. Pharmacokinetic parameters of ofloxacin after oral administration of ofloxacin with water

Volunteer no.	T_{max} (h)	C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	$T_{1/2}$ (h)	$\text{AUC}_{0-\infty}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$)	MRT (h)	V_{dss}/F (L/body)	CL_{tot}/F (ml/min)
1	1.5	2.42	6.4	17.72	9.0	102.0	188.1
2	1.5	2.17	7.1	17.51	9.7	110.7	190.4
3	1.5	2.62	5.9	22.67	8.7	76.9	147.0
4	1.0	2.45	6.3	20.67	9.5	91.4	161.3
5	1.5	2.38	6.2	18.32	8.8	96.4	182.0
6	1.0	2.18	6.8	15.79	9.0	114.0	211.1
Mean	1.3	2.37	6.4	18.78	9.1	98.6	180.0
$\pm\text{SD}$	0.3	0.17	0.5	2.47	0.4	13.6	22.7

Table 9. Urinary concentrations and cumulative recoveries of ofloxacin after oral administration of ofloxacin with water

Volunteer no.	Urinary concentration (cumulative recovery)					
	Time after administration (h)					
	0~2	2~4	4~6	6~8	8~12	12~24
1	103 (19.3)	86 (36.7)	141 (46.6)	133 (53.9)	108 (67.1)	41 (85.6)
2	375 (16.9)	206 (34.4)	151 (45.3)	154 (51.8)	109 (66.0)	61 (80.0)
3	547 (15.0)	446 (28.4)	205 (35.1)	165 (42.1)	55 (58.3)	58 (79.3)
4	568 (15.6)	382 (33.7)	167 (42.5)	63 (49.7)	80 (65.5)	60 (81.4)
5	191 (20.5)	241 (42.2)	186 (50.1)	168 (57.2)	116 (71.1)	62 (84.3)
6	456 (20.5)	227 (39.8)	151 (50.4)	112 (57.4)	95 (64.1)	61 (80.9)
Mean	373 (18.0)	265 (35.9)	167 (45.0)	133 (52.0)	94 (65.4)	57 (81.9)
$\pm\text{SD}$	190 (2.5)	130 (4.9)	24 (5.7)	40 (5.7)	23 (4.2)	8 (2.5)

 $\mu\text{g/ml}$ (% of dose)

における体内動態比較にはさしつかえないと考えられた。なお、同種キノロン系抗菌剤とはいえ、プロドラッグタイプの NM441 と OFLX の薬物体内動態は性格が異なるものなので、両薬剤の成績の比較は省略した。

本剤を水または牛乳で服薬した場合の薬物速度論的パラメーターを比較すると、 T_{max} 、 $T_{1/2}$ 、MRT には有意差は認められなかったが、 C_{max} および $\text{AUC}_{0-\infty}$ は牛乳服薬群において約 70% に有意に減少した。累積尿中排泄率においても同様な低下が認められ、牛乳で服薬することにより本剤の吸収が低下することが確認された。牛乳による服薬時の体内動態に及ぼす影響については、norfloxacin (NFLX)¹⁰⁾、OFLX⁵⁾、ciprofloxacin (CPFLEX)¹¹⁾ で検討されており、それによると NFLX 200mg を牛乳 200ml、OFLX 200mg を牛乳 300ml、CPFLEX 500mg を

牛乳 300ml で服薬した場合、AUC はそれぞれ約 38%、約 6%、約 33% 低下する。本試験における条件はそれらとは幾らか異なるが、牛乳の吸収に及ぼす影響は、NM441、NFLX、CPFLEX ほぼ同程度であると思われる。

柴ら⁷⁾は、沈降炭酸カルシウム末 (カルシウム 1 g 含有) を本剤 200mg と空腹時に同時投与することにより、 T_{max} 、 $T_{1/2}$ は変わらず、 C_{max} 、AUC がそれぞれ約 60%、約 55% 低下することを報告している。本試験で使用した市販の牛乳中には約 200mg のカルシウムが含有されており¹²⁾、吸収低下には牛乳中のカルシウムが関与していることがうかがわれた。

我々の検討結果では本剤の抗菌力および臨床成績は良好であり¹³⁾、通常の水による服薬では本剤はプロドラッグ型キノロン系抗菌剤として感染症治療のための十分な

体内動態が得られることがうかがえた。本試験においては水以外の特殊な投与方法すなわち牛乳による服薬について検討したが、牛乳での服薬は本剤の吸収を低下させることが確認された。本剤服薬時には、カチオンを含まない他飲料で服薬すべきであると考えられた。

文 献

- 1) Morino A, Okuyama Y, Momota K, Ohyabu M, Ushimaru K: Pharmacokinetics of NM441, a new quinolone, in laboratory animals. 32nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Anaheim, October, 1992
- 2) Ozaki M, et al: *In vitro* antibacterial activity of a new quinolone, NM394. Antimicrob Agents Chemother 35: 2490~2495, 1991
- 3) Ozaki M, et al: *In vivo* evaluation of NM441, a new thiazeto-quinoline derivative. Antimicrob Agents Chemother 35: 2496~2499, 1991
- 4) Nakashima M, Uematsu T, Kosuge K, Okuyama Y, Morino A, Ozaki M, Takebe Y: Pharmacokinetics and safety of NM 441, a new quinolone, in healthy male volunteers. J Clin Pharmacol 34: 930~937, 1994
- 5) Pertti J Neuvonen, Kari T Kivistö: Milk and yoghurt do not impair the absorption of ofloxacin. Br J Clin Pharmacol 33: 346~348, 1992
- 6) 松本文夫, 柴 孝也: キノロン薬の薬動力学。キノロン薬(上田 泰, 清水喜八郎, 紺野昌俊, 松本文夫編), p. 107~120, ライフ・サイエンス, 東京, 1991
- 7) Shiba K, Saito A, Sakai O: Effects of antacids and cimetidine on the absorption and excretion of NM441. 34th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Orlando, October, 1994
- 8) ニューキノロン系抗菌剤と低血糖。医薬品副作用情報 No. 117, p. 2~4, 厚生省薬務局, 1992
- 9) Saito A, Tomizawa M: Blood levels and urinary excretion of DL-8280 in human. 13th International Congress of Chemotherapy. Vienna, August 28 to September 2, 1983
- 10) Minami R, Inotsume N, Nakano M, Sudo Y, Higashi A, Matsuda I: Effect of milk on absorption of norfloxacin in healthy volunteers. J Clin Pharmacol 33: 1238~1240, 1993
- 11) Pertti J Neuvonen, Kari T Kivistö, Pasi Lehto: Interference of dairy products with the absorption of ciprofloxacin. Clin Pharmacol Ther 50: 498~502, 1991
- 12) 改訂第6版会社別・製品別市販食品成分表(香川芳子監修), 女子栄養大学出版部, 東京, 1991
- 13) 齋藤 玲, 富澤磨須美, 中山一朗, 佐藤 清: NM441の抗菌力および臨床的検討。日化療会誌 44(S-1): 238~242, 1996

Influence of milk on absorption of NM441, a prodrug type of quinolone antibiotic

Akira Saito and Fumiaki Tarao

College of Medical Technology, Hokkaido University
Nishi 5-chome, Kita 12-jo, Kita-ku, Sapporo 060, Japan

The influence of milk on absorption of NM441, a new prodrug type of quinolone antibiotic, was investigated in 6 healthy male volunteers.

Serum maximum concentrations (C_{max}) of NM394 (an active form of NM441) were $1.43 \pm 0.27 \mu\text{g/ml}$ (Mean \pm SD) and $1.00 \pm 0.26 \mu\text{g/ml}$, and $AUC_{0-\infty}$ were $7.60 \pm 1.47 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ and $5.19 \pm 1.72 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ in the administration of NM441 (200mg equivalent to NM394) with 200ml of water and milk, respectively, showing about 30% of significant decreases in administration with milk. The accumulated urinary excretion rates by 24h after administration were $43.9 \pm 5.8\%$ and $30.8 \pm 5.4\%$ in administration with water and milk, respectively, showing also about 30% of decreases in administration with milk. There were no large differences in T_{max} and $T_{1/2}$.

From the above results, it was confirmed the administration of NM441 with milk decreases the absorption of this drug.