

## 健常成人における gatifloxacin の体内動態に及ぼす 水酸化アルミニウム及びシメチジンの影響

柴 孝也

東京慈恵会医科大学内科学講座第二\*

新キノロン系抗菌薬 gatifloxacin (GFLX) の体内動態に及ぼす、制酸剤乾燥水酸化アルミニウムゲル [Al (OH)<sub>3</sub>]、並びに消化性抗潰瘍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。GFLX 200mg 服薬後の最高血清中濃度 (Cmax) 及び血清中濃度—時間曲線下面積 (AUC<sub>0-∞</sub>) は、Al (OH)<sub>3</sub> 1g の同時服薬により、それぞれ 1.71 から 0.75 μg/mL、14.4 から 7.79 μg·h/mL へと低下した。また、このとき唾液中の Cmax 及び AUC<sub>0-∞</sub> も、それぞれ 1.35 から 0.36 μg/mL、6.55 から 3.88 μg·h/mL へと低下し、血清中濃度の変化に対応していた。さらに、服薬後 48 時間までの尿中未変化体排泄率は、72.5 から 42.3% へと減少した。これに対し、GFLX の服薬 1 時間前にシメチジンを服薬した場合には、これら薬物速度論的パラメータの低下はいずれもみられなかった。このことから、GFLX の胃腸管吸収は Al (OH)<sub>3</sub> の併用により半減するが、シメチジンの影響は少ないものと考えられた。

**Key words** : gatifloxacin, AM-1155, 水酸化アルミニウム, シメチジン, 体内動態

Gatifloxacin (GFLX, AM-1155) は、グラム陽性菌及びグラム陰性菌に対し強い抗菌活性と幅広い抗菌スペクトルを有する、新規のキノロン系抗菌薬である<sup>1)</sup>。健常成人における検討によれば、本薬剤は服薬後速やかに、かつ良好に吸収された後、服用量の大部分が未変化のまま尿中へと排泄され、その血中半減期は 7~8 時間と、キノロン系抗菌薬の中では比較的長いとされる<sup>2)</sup>。

近年、同系薬の ciprofloxacin (CPFX) をアルミニウムまたはマグネシウムを含む制酸剤と併用することにより、その胃腸管吸収が低下することが明らかにされ<sup>3)</sup>、それ以来、キノロン薬と制酸剤との薬物相互作用に関し幅広い検討が行われている<sup>4,5)</sup>。それによれば、吸収低下の程度はキノロン薬及び金属イオンの種類、キノロン薬と制酸剤の服薬のタイミングなどにより異なるとされる<sup>4,5)</sup>。一方、臨床において、これら制酸剤の代用となり得る消化性抗潰瘍剤の一つとして、ヒスタミン H<sub>2</sub> ブロッカーがあげられる<sup>6)</sup>。その一種であるラニチジンの静脈内投与により、キノロン系抗菌薬 enoxacin (ENX) の吸収が低下する例も報告されている<sup>6,7)</sup>。

著者らは、これまで、キノロン薬の胃腸管吸収に及ぼす制酸剤及び消化性抗潰瘍薬の影響について、一連の検討を行ってきた<sup>8-10)</sup>。今回我々は、制酸剤として比較的使用頻度の高い乾燥水酸化アルミニウムゲル [Al (OH)<sub>3</sub>] を、また消化性抗潰瘍薬としてシメチジンを用い、健常成人男子志願者における GFLX の血中動態及び尿中排泄

に及ぼす、これら薬剤の併用による影響を検討した。また最近、therapeutic drug monitoring (TDM) の観点から、キノロン薬の血中濃度の測定に代わるものとして、唾液中濃度の測定の有用性が指摘されている<sup>2)</sup>。そこで、本試験では、併用薬による唾液中薬物濃度の変化についても併せて検討した。

### I. 実験材料及び方法

#### 1. 被験薬剤及び試薬

臨床試験における被験薬剤として、GFLX 100mg 錠 (杏林製薬, Lot No. S240090) を用いた。本薬剤は、1錠中に GFLX 無水物として 100mg を含有する製剤である。Al (OH)<sub>3</sub> (日本薬局方, 99% 細粒) は中外製薬から、シメチジン (タガメット<sup>®</sup>) 200mg 錠はスミスクライン・ビーチャム製薬からそれぞれ購入し使用した。分析時に使用した GFLX 標準品 (Lot No. G145331) 及び内標準物質 AM-1202 (Lot No. K285314) は、杏林製薬で合成した。アセトニトリルは高速液体クロマトグラフィー (HPLC) 用を関東化学から、1-オクタンスルホン酸ナトリウムはイオンペアークロマトグラフィー用を東京化成から、それぞれ購入し使用した。その他の試薬は全て市販の特級品を使用した。

#### 2. 被験者

被験者は年齢 20~22 歳 (平均値 ± 標準偏差, 21 ± 0.9 歳), 身長 173~181cm (176 ± 3cm), 体重 69~78kg

(72 ± 3kg)の健常成人男子6名で、試験に先立ち、試験の目的、内容、薬剤の性質などについて十分な説明を受けた上で、書面により同意した志願者である。被験者には東京慈恵会医科大学健康医学センターにおいて試験前の病歴調査及び健康診断を実施し、治験担当医師が被験者として適格であることを確認した。

### 3. 臨床試験スケジュール

試験は第Ⅰ～Ⅲ期に分け、各期で被験者全員が同一の服薬を行った。すなわち、第Ⅰ期ではGFLX 100mg錠2錠を単独服薬し、第Ⅱ期では同量のGFLXとAl(OH)<sub>3</sub> 1gを同時服薬し、第Ⅲ期では1時間前にシメチジン200mg錠1錠を服薬した後、同量のGFLXを服薬した。各期において、薬剤は空腹時に約150mLの水と共に服薬した。各期の間隔は、6または8日間であった。

被験者には、試験開始1週間前から試験終了まで他剤の服薬を、また試験の前夜(午後10時)からGFLX服薬後4時間までの食事を禁じた。試験期間中、被験者はアルコールまたはカフェインを含む飲物の摂取、並びに喫煙は禁止すると共に、過度な運動は避けることとした。理学検査(血圧、脈拍、体温、心電図)を服薬前に実施した。また、服薬前1時間、並びに服薬後24時間に、血液学的検査(赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、血小板数、白血球数、白血球分画、網状赤血球)、血液生化学検査(GOT、GPT、Al-P、γ-GTP、LDH、LAP、総蛋白、総ビリルビン、直接ビリルビン、総コレステロール、中性脂肪、A/G比、BUN、尿酸、血糖、血清クレアチニン、血清電解質(Na、K、Cl)、尿検査[pH、蛋白、糖、ウロビリノーゲン、沈査(色調)]を実施した。さらに、服薬前、並びに服薬後1、2、3、4、6、8及び24時間に問診を行い、その所見を記録した。自他覚症状は随時記録した。

### 4. 試料の採取方法

GFLX服薬前、並びに服薬後0.5、1、2、3、4、6、8、12及び24時間で血液約4mL及び唾液1mLをそれぞれ採取し、常法により血清を分離した。一方、GFLX服薬前、並びに服薬後0～2、2～4、4～6、6～8、8～12、12～24及び24～48時間で蓄尿し、それぞれ容量を測定した後、その一部(10mL)を採取した。これら試料は、いずれも速やかに遮光凍結して、杏林製薬株式会社開発技術センターへ輸送し、分析時まで-20℃以下で保存した。

### 5. 分析方法

血清中未変化体濃度を、高速液体クロマトグラフ(HPLC)法<sup>7)</sup>により測定した。尿及び唾液中濃度の測定は、血清中濃度分析法に準じた。

### 6. 薬物速度論的解析

結果は平均値±標準偏差として示した。

各被験者の血清及び唾液中薬物濃度について、薬物動

態解析ソフトPAG-CP<sup>®18)</sup>により解析を行った。最高濃度(C<sub>max</sub>)及びC<sub>max</sub>到達時間(T<sub>max</sub>)は、実測値より求めた。消失相(6～24時間)における血清及び唾液中濃度の片対数-時間曲線から、最小二乗法により薬物の消失速度定数(kel)を求め、半減期(T<sub>1/2</sub>)を算出した[T<sub>1/2</sub> = 0.693/kel]。また、0～24時間の血清及び唾液中の濃度-時間曲線下面積(AUC<sub>0-24</sub>)を台形法により算出し、投与後24時間における血清及び唾液中濃度理論値(C<sub>24</sub>)をkelで除した値をAUC<sub>0-24</sub>に加えることにより無限時間までのAUC<sub>0-∞</sub>を求めた[AUC<sub>0-∞</sub> = AUC<sub>0-24</sub> + C<sub>24</sub>/kel]。さらに、投与量(D)をAUC<sub>0-∞</sub>で除することにより見かけの全身クリアランス(CL<sub>T</sub>/F)を求めた[CL<sub>T</sub>/F = D/AUC<sub>0-∞</sub>]。見かけの分布容積(Vd/F)は、CL<sub>T</sub>/Fに無限時間までの平均滞留時間(MRT<sub>0-∞</sub>)を乗じることにより算出した[Vd/F = CL<sub>T</sub>/F · MRT<sub>0-∞</sub>]。

### 7. 統計学的解析

薬物速度論的パラメータについて二元配置分散分析を行い、その結果が有意である場合にはさらにDunnnettの多重比較により併用薬の影響を解析した。有意水準は5%とした。

## II. 結 果

### 1. 安全性

本試験において、服薬に起因すると考えられる副作用は認められなかった。

また、臨床試験において、検査値の異常変動は認められなかった。

### 2. 血清中濃度

GFLX 200mgの単独服薬時、並びに同量のGFLXとAl(OH)<sub>3</sub> 1gまたはシメチジン 200mgの併用時における、血清中未変化体濃度推移をFig. 1に示す。また、血清中濃度推移から算出された薬物速度論的パラメータをTable 1に示す。

単独服薬時のC<sub>max</sub> 1.71 μg/mL及びAUC<sub>0-∞</sub> 14.4 μg·h/mLは、Al(OH)<sub>3</sub>の併用により、0.75 μg/mL及び7.79 μg·h/mLへとそれぞれ有意に低下した。一方、T<sub>1/2</sub> 6.88時間は、Al(OH)<sub>3</sub>の併用により7.50時間へと有意に延長した。これに対し、シメチジンの併用ではそれぞれ1.72 μg/mL及び13.4 μg·h/mL並びに6.68時間であり、影響は認められなかった。一方、Al(OH)<sub>3</sub>またはシメチジンの併用に関係なく、T<sub>max</sub>は1.25～2.08時間であり、変化はなかった。また、Al(OH)<sub>3</sub>の併用により、Vd/Fは1.90から4.21 L/kg、CL<sub>T</sub>/Fは235から450mL/minへと、それぞれ有意に増加したが、シメチジンの併用では、それぞれ2.00 L/kg、253mL/minで、変化はなかった。

### 3. 唾液中濃度

GFLX 200mgの単独服薬時、並びに同量のGFLXと

Al (OH)<sub>3</sub> 1g またはシメチジン 200mg の併用時における、唾液中未変化体濃度推移を Fig. 2 に示す。また、唾液中濃度推移から算出された薬物速度論的パラメータを Table 1 に示す。

単独服薬時の C<sub>max</sub> 1.35 μg/mL 及び AUC<sub>0-∞</sub> 6.55 μg·h/mL は、Al (OH)<sub>3</sub> の併用により、0.36 μg/mL 及び 3.88 μg·h/mL へとそれぞれ有意に低下した。一方、T<sub>1/2</sub> 4.66 時間は、Al (OH)<sub>3</sub> の併用により 9.63 時間へと

有意に延長した。これに対し、シメチジンの併用では C<sub>max</sub> は 1.60 μg/mL であり単独服薬時と変化はなかったが、AUC<sub>0-∞</sub> 及び T<sub>1/2</sub> はそれぞれ 9.47 μg·h/mL 及び 7.04 時間と、有意な増加が見られた。一方、T<sub>max</sub> は Al (OH)<sub>3</sub> またはシメチジンの併用に関係なく 1.50~2.17 時間であり、変化はなかった。

#### 4. 尿中排泄

GFLX 200mg の単独服薬、並びに同量の GFLX と

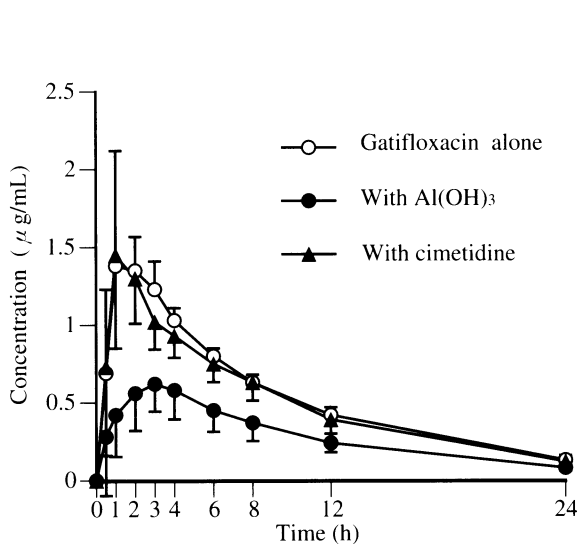


Fig. 1. Concentrations of gatifloxacin in serum following oral administration of 200 mg of gatifloxacin alone, 200 mg of gatifloxacin with 1 g of aluminum hydroxide, and 200 mg of gatifloxacin 1 h after 200 mg of cimetidine in humans. Each point represents the mean and SD (n=6).

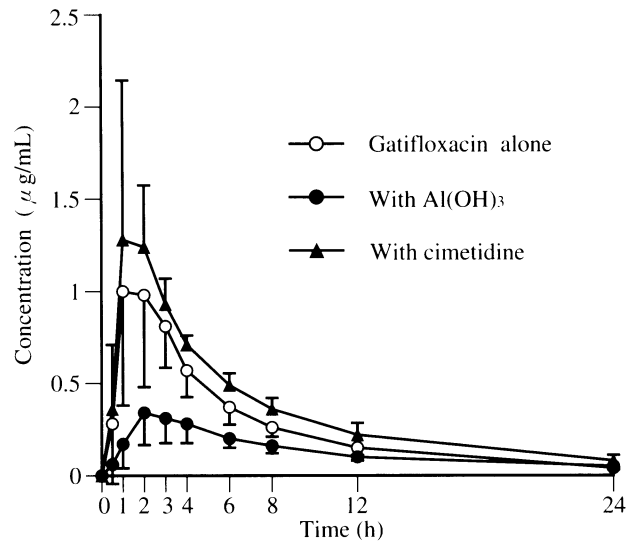


Fig. 2. Concentrations of gatifloxacin in saliva following oral administration of 200 mg of gatifloxacin alone, 200 mg of gatifloxacin with 1 g of aluminum hydroxide, and 200 mg of gatifloxacin 1 h after 200 mg of cimetidine in humans. Each point represents the mean and SD (n=6).

Table 1. Pharmacokinetic parameters of gatifloxacin following oral administration of 200 mg of gatifloxacin alone, 200 mg of gatifloxacin with 1 g of aluminum hydroxide, and 200 mg of gatifloxacin 1 h after 200 mg of cimetidine in humans

| Parameter  | Gatifloxacin alone | With Al(OH) <sub>3</sub> | With cimetidine |
|--|--------------------|--------------------------|-----------------|
| Serum  |                    |                          |                 |
| C <sub>max</sub> (μg/mL)                                   | 1.71 ± 0.30        | 0.75 ± 0.16*             | 1.72 ± 0.34     |
| T <sub>max</sub> (h)                                       | 1.50 ± 0.84        | 2.08 ± 1.28              | 1.25 ± 0.61     |
| T <sub>1/2</sub> (h)                                       | 6.88 ± 0.75        | 7.50 ± 0.84*             | 6.68 ± 0.63     |
| AUC <sub>0-∞</sub> (μg·h/mL)                               | 14.4 ± 1.7         | 7.79 ± 2.10*             | 13.4 ± 2.0      |
| V <sub>d</sub> /F (L/kg)                                   | 1.90 ± 0.21        | 4.21 ± 1.00*             | 2.00 ± 0.35     |
| CL <sub>T</sub> /F (mL/min)                                | 235 ± 31           | 450 ± 98*                | 253 ± 37        |
| Saliva   |                    |                          |                 |
| C <sub>max</sub> (μg/mL)                                   | 1.35 ± 0.40        | 0.36 ± 0.14*             | 1.60 ± 0.58     |
| T <sub>max</sub> (h)                                       | 2.00 ± 0.89        | 2.17 ± 0.98              | 1.50 ± 0.55     |
| T <sub>1/2</sub> (h)                                       | 4.66 ± 0.83        | 9.63 ± 1.68*             | 7.04 ± 1.39*    |
| AUC <sub>0-∞</sub> (μg·h/mL)                               | 6.55 ± 1.38        | 3.88 ± 0.76*             | 9.47 ± 1.20*    |
| Urinary excretion of unchanged drug<br>(% of dose, 0~48 h) |                    |                          |                 |
|  | 72.5 ± 7.9         | 42.3 ± 7.8*              | 67.7 ± 3.6      |

Each value represents the mean and SD (n=6).

\*Statistically different from the control group (gatifloxacin alone) (P < 0.01)

Al (OH)<sub>3</sub> 1gまたはシメチジン 200mgの併用時における、尿中未変化体濃度及び累積尿中未変化体排泄率をFig. 3に示す。各群において、薬物は服薬後24時間までにその大部分が排泄された。GFLX服薬後48時間までの尿中未変化体排泄率 (Table 1)は、単独服薬時の72.5%に対し、Al (OH)<sub>3</sub>の併用により42.3%へと有意に低下した。これに対し、シメチジンの併用では67.7%であり、変化はなかった。

### Ⅲ. 考 察

キノロン系抗菌薬の胃腸管吸収が、アルミニウムまたはマグネシウムなどの金属イオンを含む制酸剤との併用により低下することはよく知られている<sup>3, 5, 8, 16</sup>。その原因として、これら抗菌薬と金属イオンとのキレーションによる難溶性複合体の形成<sup>11, 19, 22</sup>、消化管内pHの上昇による薬物の溶解性低下<sup>7</sup>、薬物分子への制酸剤の吸着<sup>23</sup>が考えられている。新規の同系薬剤であるGFLXについても同様な吸収低下が考えられた。そこで、今回我々は、Al (OH)<sub>3</sub>、並びにAl (OH)<sub>3</sub>の代用として広く使われているヒスタミンH<sub>2</sub>ブロッカーである、シメチジンについて本薬剤の胃腸管吸収に及ぼす影響を検討した。

GFLX 200mgの単独服薬時における結果は、既に報告されている第I相臨床試験における成績<sup>2</sup>に概ね一致していた。Al (OH)<sub>3</sub> 1gの同時服薬により、血清中のCmax

は56%、AUC<sub>0-∞</sub>は46%、服薬後48時間までの尿中未変化体排泄率は42%それぞれ低下した。また、Vd/F及びCL<sub>r</sub>/Fはそれぞれ122%、91%増加した。これら薬物速度論的パラメータの変化はいずれも吸収率の低下により説明できるものと考えられた。一般に、臨床において、アルミニウムを含む制酸剤による吸収低下の程度は、CPFX, norfloxacin (NFLX)で大きく、fleroxacin (FLRX)ではほとんど観察されず、ofloxacin (OFLX)はその中間とされる<sup>5</sup>。GFLXの吸収低下はOFLXとほぼ同じく中程度であった。

一方、シメチジンの併用時においては、血清中濃度から算出された薬物速度論的パラメータ、並びに尿中未変化体排泄率はいずれも変化せず、シメチジンによるGFLXの胃腸管吸収への影響は少ないものと考えられた。シメチジンは200mg単回服薬後速やかに吸収され、1~3時間において胃酸分泌を90%以上抑制し、酸度も有意に低下させることが報告されている<sup>24</sup>。今回の試験において、シメチジン併用時におけるGFLXのTmaxは1.25時間であることから、GFLXの吸収相において、胃内のpHが上昇していることが十分推察される。一方、GFLXを含む新キノロン薬は両性化合物であり、一般にpHが酸性から中性領域に上昇すると共に、その溶解度は急激に低下する。シメチジン併用時において、GFLXの吸収低下はみられなかったことから、胃内pHの上昇による溶解性低

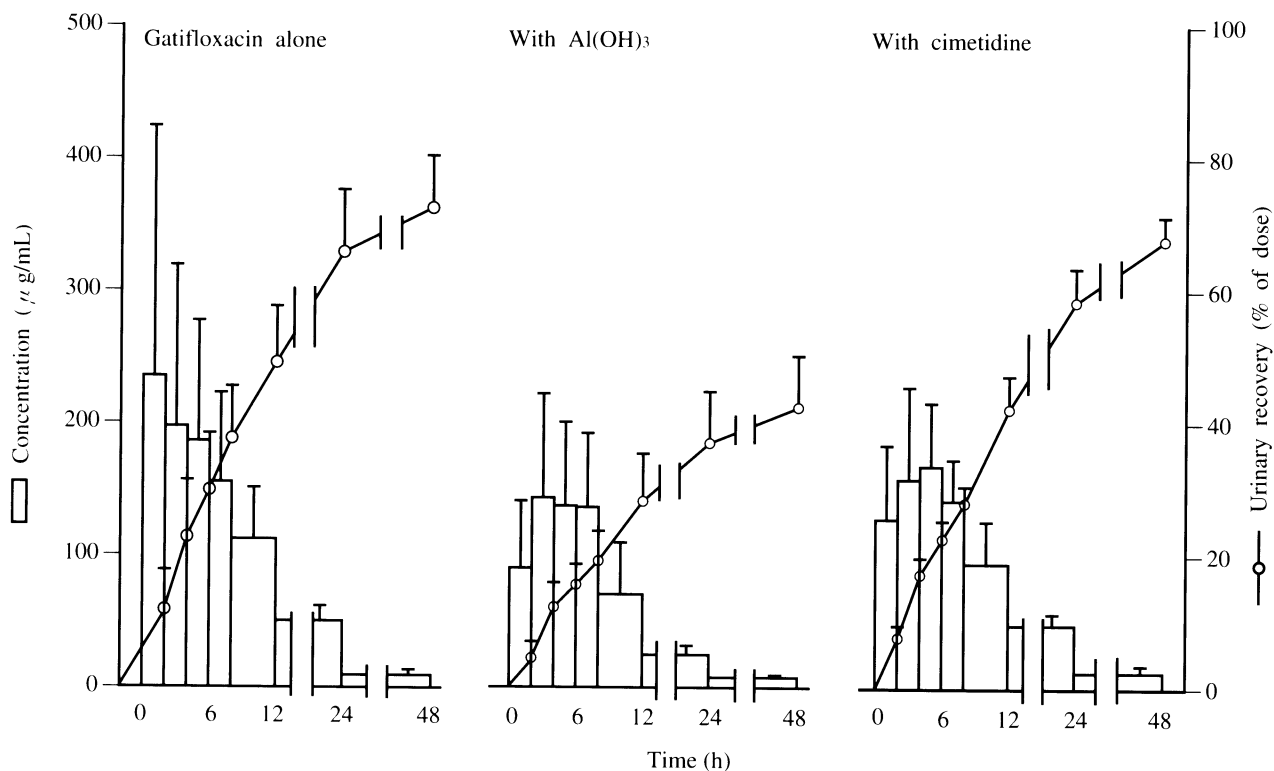


Fig. 3. Concentrations in urine and cumulative urinary recovery of gatifloxacin following oral administration of 200 mg of gatifloxacin alone, 200 mg of gatifloxacin with 1 g of aluminum hydroxide, and 200 mg of gatifloxacin 1 h after 200 mg of cimetidine in humans.

Each point represents the mean and SD (n=6).

下が本薬剤の吸収低下を惹起するものではないと考えられた。

唾液中GFLX濃度については、GFLX単独服薬時の結果は、既に報告されている第I相臨床試験での結果<sup>2)</sup>に概ね一致した。また、そのC<sub>max</sub>及びAUC<sub>0-∞</sub>は、Al(OH)<sub>3</sub>の併用によりそれぞれ73、41%減少したが、シメチジンの併用ではC<sub>max</sub>に変化はなかった。これらの結果は血清中濃度の変化によく対応していた。しかし、シメチジン併用によりAUC<sub>0-∞</sub>が増大したこと、Al(OH)<sub>3</sub>及びシメチジンの併用によりT<sub>1/2</sub>が延長したことは血清中濃度における変化には対応していなかったが、これらの原因は明らかではない。今回の結果は、併用薬による血清中GFLX濃度の低下が唾液中濃度により概ね予測可能であることを示すものであった。唾液は容易に採取できる生体試料であり、その濃度測定はTDMの観点から有用と考えられる。

以上、GFLXの臨床使用にあたり、アルミニウムを含む制酸剤との併用は避けることが望ましいが、シメチジンとの併用使用は可能と考えられる。

## 文 献

- Hosaka M, Yasue T, Fukuda H, et al: In vitro and in vivo antibacterial activities of AM-1155, a new 6-fluoro-8-methoxy quinolone. *Antimicrob Agents Chemother* 36: 2108~2117, 1992
- Nakashima M, Uematsu T, Kosuge K, et al: Single- and multiple-dose pharmacokinetics of AM-1155, a new 6-fluoro-8-methoxy quinolone, in humans. *Antimicrob Agents Chemother* 39: 2635~2640, 1995
- Höffken G, Borner K, Glatzel P D, et al: Reduced enteral absorption of ciprofloxacin in the presence of antacids. *Eur J Clin Microbiol* 4: 345, 1985
- Janknegt R: Drug interactions with quinolones. *J Antimicrob Chemother* 26 (Suppl. D): 7~29, 1990
- 柴 孝也: 金属カチオン含有製剤による吸収阻害。治療 76: 73~79, 1994
- Grasela T H Jr, Schentag J J, Sedman A J, et al: Inhibition of enoxacin absorption by antacids or ranitidine. *Antimicrob Agents Chemother* 33: 615~617, 1989
- Lebsack M E, Nix D, Ryerson B, et al: Effect of gastric acidity on enoxacin absorption. *Clin Pharmacol Ther* 52: 252~256, 1992
- Shiba K, Saito A, Miyahara T, et al: Effect of aluminum hydroxide, an antacid, on the pharmacokinetics of new quinolones in humans. *薬物動態* 3: 717~722, 1988
- 柴 孝也, 斎藤 篤, 嶋田甚五郎, 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
- 嶋田甚五郎, 斎藤 篤, 柴 孝也, 他: Sparfloxacinに関する基礎的・臨床的研究。Chemotherapy 39 (S-4): 234~243, 1991
- Shimada J, Shiba K, Oguma T, et al: Effect of antacid on absorption of the quinolone lomefloxacin. *Antimicrob Agents Chemother* 36: 1219~1224, 1992
- Shiba K, Sakai O, Shimada J, et al: Effects of antacids, ferrous sulfate, and ranitidine on absorption of DR-3355 in humans. *Antimicrob Agents Chemother* 36: 2270~2274, 1992
- 前澤浩美, 吉田正樹, 柴 孝也, 他: Temafloxacinの基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 41 (S-5): 315~323, 1993
- 坂本光男, 中澤 靖, 進藤奈邦子, 他: Balofloxacinに関する基礎的, 臨床的検討。日化療会誌 43 (S-5): 206~215, 1995
- 柴 孝也, 吉田正樹, 前澤浩美, 他: Pazufloxacinの体内動態に及ぼす制酸剤・消化性潰瘍剤の影響。日化療会誌 43 (S-2): 220~225, 1995
- 柴 孝也, 吉田正樹, 酒井 紀, 他: NM441に関する基礎的・臨床的検討。日化療会誌 44 (S-1): 263~278, 1996
- 草嶋久生, 草川 元, 石田了三, 他: 新キノロン系抗菌薬 gatifloxacin の高速液体クロマトグラフィーによる体液内濃度測定法。日化療会誌 47 (S-2): 104~111, 1999
- (株)アスメディカ(編): PAG-CP使用説明書
- Nakano M, Yamamoto M, Arita T: Interactions of aluminum, magnesium, and calcium ions with nalidixic acid. *Chem Pharm Bull* 26: 1505~1510, 1978
- Timmers K, Sternglanz R: Ionization and divalent cation dissociation constants of nalidixic and oxolinic acids. *Bioinorg Chem* 9: 145~155, 1978
- 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
- 22) Okabayashi Y, Hayashi F, Terui Y, et al: Studies on the interaction of pyridone carboxylic acids with metals. Chem Pharm Bull 40: 692~696, 1992
- 23) Tanaka M, Kurata T, Fujisawa C, et al: Mechanistic study of inhibition of levofloxacin absorption by aluminum hydroxide. Antimicrob Agents Chemother 37: 2173~2178, 1993
- 24) 三好秋馬, 大江慶治, 松尾 裕, 他: H<sub>2</sub>受容体拮抗剤 cimetidine の胃酸分泌抑制作用。基礎分泌抑制作用についての検討。医学のあゆみ 107: 588~592, 1978

## Effects of aluminum hydroxide and cimetidine on the pharmacokinetics of gatifloxacin in healthy humans

Kohya Shiba

The Second Department of Internal Medicine,

Jikei University School of Medicine

3-25-8 Nishi-shinbashi, Minato-ku, Tokyo 105-8461, Japan

We investigated the effects of dried aluminum hydroxide gel [Al (OH)<sub>3</sub>] and cimetidine on the pharmacokinetics of gatifloxacin (GFLX), a new quinolone, in six healthy male volunteers. Fasting subjects ingested 200 mg of GFLX alone, 200 mg of GFLX with 1 g of Al (OH)<sub>3</sub>, and 200 mg of cimetidine followed by 200 mg of GFLX one hour later. The serum and salivary concentrations and the urinary excretion of GFLX were analyzed pharmacokinetically.

The peak serum concentration and the area under the serum concentration-time curve of GFLX were reduced by the concurrent administration of Al (OH)<sub>3</sub> from 1.71 to 0.75 μg/mL, and from 14.4 to 7.79 μg·h/mL respectively. The salivary peak concentration and the area under the salivary concentration-time curve also decreased, from 1.35 to 0.36 μg/mL, and from 6.55 to 3.88 μg·h/mL, respectively. This change in salivary profile thus closely corresponded to the serum profile. Furthermore, urinary excretion of GFLX over 48 h decreased from 72.5% to 42.3%. On the other hand, no reduction of these pharmacokinetic parameters was found when cimetidine was ingested prior to GFLX. These results indicate that Al (OH)<sub>3</sub> reduced the absorption of GFLX by half, but that cimetidine had no effect on the pharmacokinetics of GFLX.

In conclusion, in clinical use GFLX can be co-administered with cimetidine, but not with an antacid containing aluminum.