

健常成人における gatifloxacin の体内動態に及ぼす鉄剤の併用、並びに緑茶または牛乳による服薬の影響

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鉄剤 (乾燥硫酸鉄) 160mg の同時服薬、並びに緑茶または牛乳による服薬による影響を、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薬物濃度及び血清中薬物濃度—時間曲線下面積 ($AUC_{0-\infty}$) は、鉄剤の併用により、それぞれ 1.97 から 1.00 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、14.2 から 10.1 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ へと低下した。また、服薬後 48 時間までの尿中未変化体排泄率も 80.8 から 65.2% へと低下した。一方、緑茶による服薬ではこれらの薬物速度論的パラメータに変化はみられず、また牛乳による服薬では $AUC_{0-\infty}$ が 14.2 から 12.0 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ へと低下したが、その他のパラメータに変化はなかった。このことから、GFLX の胃腸管吸収は鉄剤との併用により低下するが、緑茶または牛乳による服薬による影響は少ないものと考えられた。

Key words : gatifloxacin, 鉄剤, 緑茶, 牛乳, 体内動態

Gatifloxacin (GFLX) 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新キノロン系抗菌薬である¹⁾。健常成人において、本薬は服薬後速やかに、かつ良好に吸収された後、体内に広く分布し、血中半減期は 7~8 時間で同系薬の中では比較的長く体内に留まった後、大部分が未変化のまま尿中へと排泄される²⁾。

近年、新キノロン系抗菌薬の胃腸管吸収が、アルミニウム、マグネシウム、鉄などの金属を含む制酸剤との併用により低下することが明らかにされ、一般に同系薬とこれら金属を含む制酸剤との臨床における併用は避けるべきであるとされている³⁻⁹⁾。また、最近、カルシウムを多く含む牛乳、ヨーグルトなどの乳製品と共に服薬することによっても、薬剤の吸収低下が惹起される例が報告されている^{10, 11)}。このような薬剤の吸収低下は、血中、ひいては感染部位における十分な薬物濃度の維持を困難とし、確実な臨床効果を失わせるものである。したがって、このような薬物相互作用の有無を事前に解明することは、新規の医薬品の有効性を推察する上でも重要である。

我々はこれまで、GFLX を制酸剤である乾燥水酸化アルミニウムゲルと併用することによりその吸収が低下するが、消化性抗潰瘍剤であるシメチジンとの併用では影響がないことを明らかにした¹²⁾。本試験では GFLX の胃腸管吸収に及ぼす鉄剤 (乾燥硫酸鉄) の影響を、健常成人男子志願者において検討した。また、臨床の場において

は、緑茶あるいは牛乳による服薬もしばしばみられることから、このような服薬の影響も併せて検討した。

I. 実験材料及び方法

1. 被験薬剤及び試薬

被験薬剤として、GFLX 100mg 錠 (杏林製薬, Lot No. S370260) 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。鉄剤として乾燥硫酸鉄錠 160mg (スローフィー[®], 鉄として 50mg を含む) は日本チバガイギーから購入した。服薬に使用した緑茶 (おーいお茶[®]) 及び牛乳 (明治 3.5 牛乳[®]) は、伊藤園及び明治乳業からそれぞれ購入した。緑茶中には、カリウム 9.85mg/100g が含有され、また牛乳中には、カルシウム 112mg/100g、カリウム 155mg/100g、マグネシウム 10.5mg/100g、蛋白質 3.2%、脂質 3.5%、糖質 4.8% が含有されていた (財団法人日本食品分析センターによる分析, 47120141-001 号, 平成 6 年 12 月 15 日、並びに 47121197-001 号, 平成 6 年 12 月 22 日)。

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) 用のものを関東化学から、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のものを東京化成工業からそれぞれ購入した。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±0.6歳），身長167.0～181.8cm（同173.9±5.0cm），体重63.0～82.0kg（同69.6±7.6kg）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. 試験スケジュール

試験は第Ⅰ～Ⅳ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錠をコップ1杯200mLの水で単独服薬し，第Ⅱ期では同量のGFLXを200mLの緑茶で服薬し，第Ⅲ期では同量のGFLXを200mLの牛乳で服薬し，最後に第Ⅳ期では同量のGFLXを200mLの水で乾燥硫酸鉄錠160mg1錠と同時に服薬した。被験者には服薬前夜（午後10時）から服薬後4時間までの食事，並びに試験当日朝の摂水を禁じ，服薬はいずれも空腹時に行われた。各期の間隔は7～9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禁じた。また，酒類の摂取は試験開始2日前より服薬後24時間まで，喫煙は各期前日より服薬後24時間まで禁止すると共に，過度な運動は避けることとした。その間，服薬前1時間並びに服薬後6及び24時間で，理学検査（血圧，脈拍，体温）を，服薬前1時間及び服薬後24時間で，血液学的検査（赤血球数，ヘモグロビン量，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（S-GOT，S-GPT，Al-P， γ -GTP，LDH，LAP，総ビリルビン，直接ビリルビン，空腹時血糖，総コレステロール，中性脂肪，総蛋白，A/G比，BUN，血清クレアチニン，尿酸，血清電解質（Na，K，Cl），CPK，ミオグロビン），尿検査（pH，蛋白，糖，ウロビリノーゲン，沈査（色調），ミオグロビン）を実施した。また，服薬前1時間，並びに服薬後1，2，3，5，8及び24時間で問診を行い，その所見を記録した。自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0.5，1，2，3，5，8，12及び24時間で血液約3mL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（5mL）を採取した。これら試料は，いずれも速やかに凍結して，杏林製薬製剤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

血清及び尿中未変化体濃度を，それぞれHPLC¹³⁾によ

り測定した。

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。

GFLX服薬後24時間までの血清中未変化体濃度について，薬物動態解析ソフトPAG-CP^{®14)}（株）アスメディカ）を用い，モデルによらない方法により薬物速度論的解析を行った。ピーク血清中濃度（Cmax）及びCmax到達時間（Tmax）は実測値から求めた。血清中濃度の片対数-時間曲線において，消失相（5～24時間）を最小二乗法により直線回帰し，その傾き（kel，消失速度定数）から血中半減期（T_{1/2}）を算出した。[T_{1/2} = 0.693/kel]。また，0～24時間までの血清中濃度-時間曲線下面積（AUC₀₋₂₄）を台形法により算出した。最終採血点の濃度（C₂₄）をkelで除した値をAUC₀₋₂₄に加えることにより，無限時間までのAUC_{0-∞}を求めた [AUC_{0-∞} = AUC₀₋₂₄ + C₂₄/kel]。さらに，投与量（D，200mg）をAUC_{0-∞}で除すことにより見かけの全身クリアランス（CL_T/F）を算出した [CL_T/F = D/AUC_{0-∞}]。見かけの分布容積（V/F）は，CL_T/Fに無限時間までの平均滞留時間（MRT_{0-∞}）を乗じることにより算出した [V/F = CL_T/F · MRT_{0-∞}]。

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，併用薬剤または服薬方法の影響を解析した。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及び臨床検査値異常は認められなかった。

2. 血清中濃度

GFLX 200mgと鉄剤160mgの同時服薬時，並びに緑茶または牛乳200mLによる服薬時における血清中未変化体濃度を，単独で水による服薬時のそれと比較してそれぞれFig. 1～3に示す。また，血清中濃度推移から算出した薬物速度論的パラメータをTable 1に示す。

単独で服薬時のCmax 1.97 μ g/mL及びAUC_{0-∞} 14.2 μ g·h/mLは，鉄剤の併用により，1.00 μ g/mL及び10.1 μ g·h/mLへとそれぞれ低下した。これに対し，緑茶による服薬では，これらの薬物速度論的パラメータはそれぞれ1.76 μ g/mL及び12.6 μ g·h/mLであり，変化はなかった。さらに，牛乳による服薬でもCmaxは1.69 μ g/mLと変化はなかったが，AUC_{0-∞}は12.0 μ g·h/mLへと低下した。Tmax及びT_{1/2}は併用薬剤及び服薬方法によらず，それぞれ0.92～1.92時間，6.00～6.37時間と，変化はなかった。また，鉄剤の併用により，V/Fは1.77から2.66L/kg，CL_T/Fは241から335mL/minへとそれぞれ増加したが，緑茶または牛乳による服薬では変化はなかった。

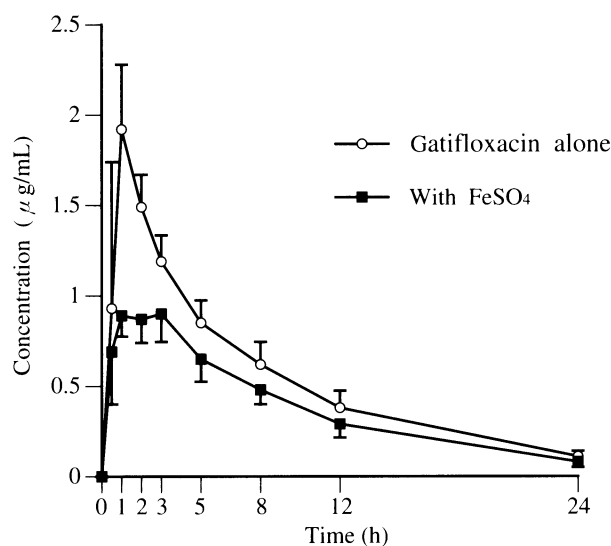


Fig. 1. Concentrations of gatifloxacin in serum following oral administration of 200 mg of gatifloxacin alone, and 200 mg of gatifloxacin with 160 mg of ferrous sulfate in humans.

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

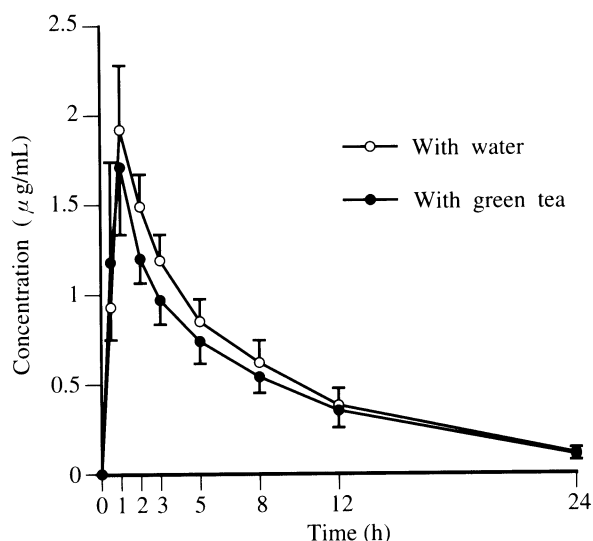


Fig. 2. Concentrations of gatifloxacin in serum following oral administration of 200 mg of gatifloxacin with 200 mL of water or green tea in humans.

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

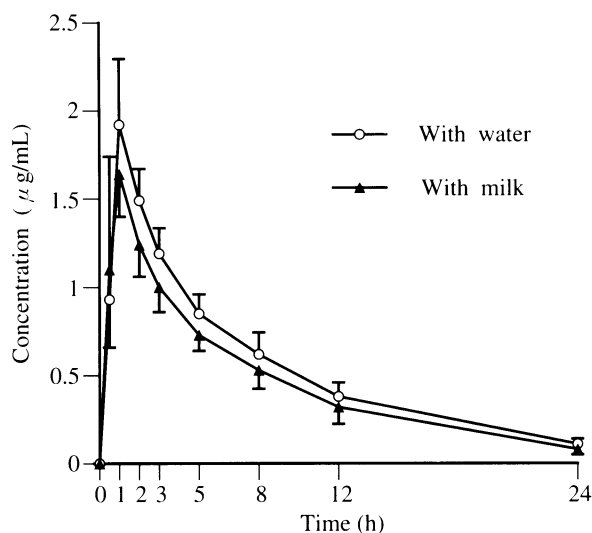


Fig. 3. Concentrations of gatifloxacin in serum following oral administration of 200 mg of gatifloxacin with 200 mL of water or milk in humans.

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 160 mg of ferrous sulfate, and 200 mg of gatifloxacin with 200 mL of green tea or milk in humans

Parameter	Gatifloxacin alone (with water)	With FeSO ₄	With green tea	With milk
C _{max} (µg/mL)	1.97 ± 0.30	1.00 ± 0.10**	1.76 ± 0.28	1.69 ± 0.23
T _{max} (h)	1.17 ± 0.41	1.92 ± 1.02	0.92 ± 0.20	1.08 ± 0.49
T _{1/2} (h)	6.29 ± 0.71	6.37 ± 0.64	6.34 ± 0.62	6.00 ± 0.56
AUC _{0-∞} (µg·h/mL)	14.2 ± 2.3	10.1 ± 1.6**	12.6 ± 2.0	12.0 ± 1.9*
V/F (L/kg)	1.77 ± 0.15	2.66 ± 0.39**	2.01 ± 0.09	1.99 ± 0.16
CL _T /F (mL/min)	241 ± 40	335 ± 53**	271 ± 42	284 ± 43
Urinary excretion (% of dose, 0~48 h)	80.8 ± 9.0	65.2 ± 7.4**	77.5 ± 8.2	77.8 ± 6.3

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

*Significantly different from control group (gatifloxacin alone) (P < 0.05)

**Significantly different from control group (gatifloxacin alone) (P < 0.01)

3. 尿中排泄

GFLX 200mgと鉄剤160mgの同時服薬時、並びに緑茶または牛乳200mLによる服薬時における累積尿中未変化体排泄率を、単独で水による服薬時のそれと比較してそれぞれFig. 4~6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。服薬後48時間までの尿中未変化体排泄率は、単独で服薬時の80.8%に対し、鉄剤の併用では65.2%へと低下した。これに対し、緑茶または牛乳による服薬ではそれぞれ77.5及び77.8%と、変化はなかった (Table 1)。

Ⅲ. 考 察

一般に、新キノロン系抗菌薬は、アルミニウム、マグネシウム、鉄、カルシウム、亜鉛などの金属を含有する薬剤との併用によりその吸収が低下し、血中濃度が低下あるいは尿中排泄率が減少するとされている⁴⁾。その機序としては、金属イオンとキノロン薬の4-オキソ-3-カルボキシル基との間でのキレート形成が最も可能性が高いと考えられている^{4, 15, 18)}。我々は、併用薬として乾燥水酸化アルミニウムゲル、シメチジンをを用いた検討¹²⁾に引き続き、今回、日常診療において併用される可能性の高い、金属を含む薬剤として鉄剤を用い、GFLXの吸収に及ぼす影響を検討した。また高齢者などでは、服薬を容易に

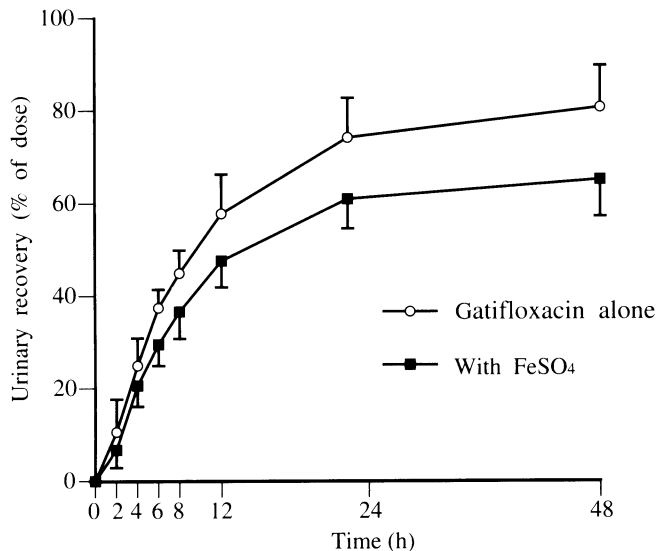


Fig. 4. Cumulative urinary recovery of gatifloxacin following oral administration of 200 mg of gatifloxacin alone, and 200 mg of gatifloxacin with 160 mg of ferrous sulfate in humans. Each point represents the mean and SD (n=6).

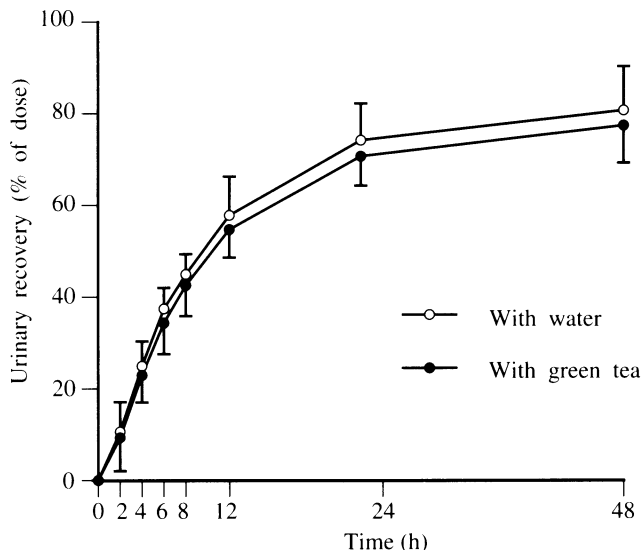


Fig. 5. Cumulative urinary recovery of gatifloxacin following oral administration of 200 mg of gatifloxacin with 200 mL of water or green tea in humans. Each point represents the mean and SD (n=6).

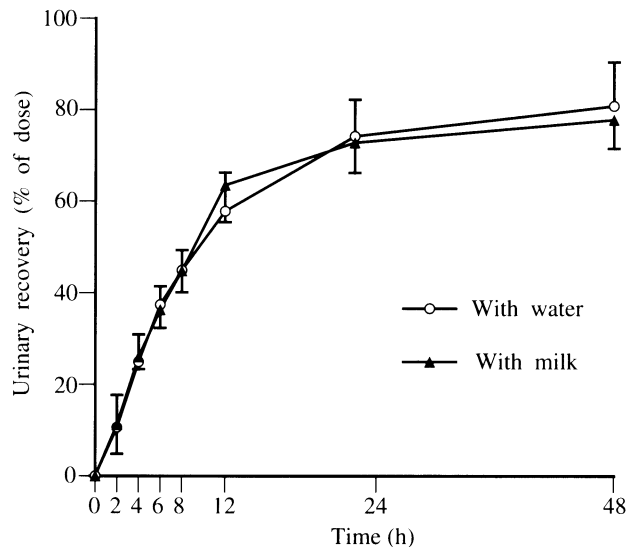


Fig. 6. Cumulative urinary recovery of gatifloxacin following oral administration of 200 mg of gatifloxacin with 200 mL of water or milk in humans. Each point represents the mean and SD (n=6).

するために緑茶や牛乳による服薬がしばしば行われている。特に、牛乳中には多くのカルシウム、マグネシウムが含まれ、GFLXの吸収に及ぼす影響が懸念される。そこで、このような服薬方法の影響についても併せて検討した。

GFLX 200mgを単独で水と共に服薬後の結果は、Nakashimaら²により既に報告されている成績に概ね一致した。鉄剤160mgとの同時服薬では、単独服薬時に比べCmax及びAUC_{0-∞}がそれぞれ49及び29%、尿中未変化体排泄率は19%低下した。しかし、Tmaxに変化はみられず、吸収速度に影響はなかった。一方、このとき、V/F及びCL_r/Fがそれぞれ増加したが、T_{1/2}に変化はみられないことから、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(F)の低下により説明できるものと考えられた。鉄剤との併用による本薬剤の吸収低下は、既に報告した¹²乾燥水酸化アルミニウムゲルの併用による低下よりやや軽度なものであった。また、鉄剤による吸収低下としては、norfloxacin(NFLX)⁹より軽度で、levofloxacin(LVFX)⁸、sparfloxacin(SPFX)⁹とほぼ同程度と考えられた。

一方、緑茶による服薬ではこれらの薬物速度論的パラメータに、水による服薬時と比べ変化はみられなかった。これは、緑茶中に含まれる金属が極く微量であるためと考えられた。

テトラサイクリンなど、ある種の薬剤は乳製品と共に服薬した際に、その吸収が低下することが知られている。その機序としては、乳製品中に含まれるカルシウムとこれら薬物がキレート形成により難溶性複合体を生じることが考えられている¹⁹。新キノロン系抗菌薬においても、これまでciprofloxacin(CPFX)やNFLXを牛乳やヨーグルトなどの乳製品と共に服薬することにより、その吸収が低下することが報告されている^{10,11}。またこれら薬剤は、カルシウムを含む制酸剤によっても吸収が低下することが知られており、カルシウムとキレートを形成することがその一因と考えられている^{20,21}。今回の試験において、GFLXの牛乳による服薬ではAUC_{0-∞}が15%低下したが、その他のパラメータに水による服薬時と比べ変化は認められなかった。Nakashimaら²は、牛乳及びチーズを含む軽食後30分において服薬されたGFLXの吸収は、食事の影響を受けないことを既に報告している。この結果とも併せ、本薬剤の吸収に及ぼす乳製品による服薬の影響は少ないと考えられる。また、本薬剤の吸収に及ぼす鉄及びカルシウムの影響は、CPFX^{5,20}、NFLX^{7,9,21}に比べいずれも軽微であることが推定された。

以上、GFLXの吸収は鉄剤の併用により低下するが、緑茶または牛乳による服薬の影響は少なかった。アルミニウムまたはマグネシウムを含む制酸剤とキノロン系抗菌薬を併用する場合には、その吸収低下を回避するた

め、投与間隔を変更するなどの方法が考えられている¹。臨床においてGFLXと鉄剤との併用は避けるべきであるが、やむを得ず併用する場合には、このような、適正な投与計画の考案も必要であろう。

文 献

- 1) 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
- 2) 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
- 3) Janknegt R: Drug interactions with quinolones. *J Antimicrob Chemother* 26 (Suppl. D): 7~29, 1990
- 4) 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
- 5) Polk R E, Healy D P, Sahai J, et al.: Effect of ferrous sulfate and multivitamins with zinc on absorption of ciprofloxacin in normal volunteers. *Antimicrob Agents Chemother* 33: 1841~1844, 1989
- 6) Kara M, Hasinoff B B, McKay D W, et al.: Clinical and chemical interactions between iron preparations and ciprofloxacin. *Brit J Clin Pharmacol* 31: 257~261, 1991
- 7) Campbell N R C, Kara M, Hasinoff B B, et al.: Norfloxacin interaction with antacids and minerals. *Brit J Clin Pharmacol* 33: 115~116, 1992
- 8) 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
- 9) 金光 敬二, 堀 誠治, 柳川 明, 他: Sparfloxacinの薬物動態に及ぼす鉄剤の影響。Chemotherapy: 42: 6~13, 1994
- 10) Neuvonen P J, Kivistö K T, Lehto P: Interference of dairy products with the absorption of ciprofloxacin. *Clin Pharmacol Ther* 50: 498~502, 1991
- 11) Kivistö K T, Ojala-Karlsson P, Neuvonen P J: Inhibition of norfloxacin absorption by dairy

- products. *Antimicrob Agents Chemother* 36: 489~491, 1992
- 12) 柴 孝也: 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。日化療会誌 47 (S-2): 218~223, 1999
- 13) 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内濃度測定法。日化療会誌 47 (S-2): 104~111, 1999
- 14) (株) アスメディカ (編): PAG-CP 使用説明書
- 15) Nakano M, Yamamoto M, Arita T: Interactions of aluminum, magnesium, and calcium ions with nalidixic acid. *Chem Pharm Bull* 26: 1505~1510, 1978
- 16) Timmers K, Sternglanz R: Ionization and divalent cation dissociation constants of nalidixic and oxolinic acids. *Bioinorg Chem* 9: 145~155, 1978
- 17) 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
- 18) Shimada J, Shiba K, Oguma T, et al.: Effect of antacid on absorption of the quinolone lomefloxacin. *Antimicrob Agents Chemother* 36: 1219~1224, 1992
- 19) Campbell N R C, Hasinoff B B: Iron supplements: a common cause of drug interactions. *Brit J Clin Pharmacol* 31: 251~255, 1991
- 20) Frost R W, Lasseter K C, Noe A J, et al.: Effects of aluminum hydroxide and calcium carbonate antacids on the bioavailability of ciprofloxacin. *Antimicrob Agents Chemother* 36: 830~832, 1992
- 21) Nix D E, Wilton J H, Ronald B, et al.: Inhibition of norfloxacin absorption by antacids. *Antimicrob Agents Chemother* 34: 432~435, 1990

Effects of ferrous sulfate, green tea, and milk 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 concomitant medication of 160 mg of ferrous sulfate (FeSO_4), and drug intake with green tea or milk on the pharmacokinetics of 200 mg of gatifloxacin (GFLX) in six healthy male volunteers. The peak serum concentration of unchanged drug and the area under the serum concentration-time curve ($\text{AUC}_{0-\infty}$) decreased from 1.97 to 1.00 $\mu\text{g}/\text{mL}$ and from 14.2 to 10.1 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$, respectively, and the urinary excretion of GFLX over 48 h decreased from 80.8% to 65.2 % of dose with FeSO_4 . On the other hand, these parameters were not changed with green tea and milk, except for the slight reduction of $\text{AUC}_{0-\infty}$ to 12.0 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ with milk. These results indicated that concomitant medication of FeSO_4 decreased the absorption of GFLX, but that intake with green tea and milk had little effect on the pharmacokinetics of GFLX in humans.