

(Jpn. J. Hosp. Pharm.)
 (一般論文)
 24(2) 118 - 122 (1998)

健常人における長時間作用型ニューキノロン剤スパルフロキサシンの 尿中排泄に及ぼす金属カチオンの影響

鈴木吉成, 井上 洋, 大村知弘, 柴田悠喜, 鈴木時紀, 姉崎 健, 橋本久邦
 浜松医科大学医学部附属病院薬剤部†

Effects of Metal Cations on the Urinary Excretion of a Long-acting New Quinolone, Sparfloxacin, in Healthy Volunteers

YOSHINARI SUZUKI, HIROSI INOUE, TOMOHIRO OHMURA, YUKI SHIBATA,
 TOKINORI SUZUKI, KEN ANEZAKI and HISAKUNI HASHIMOTO
 Department of Hospital Pharmacy, Hamamatsu University School of Medicine†

(Received June 13, 1997)
 (Accepted October 22, 1997)

Sparfloxacin (SPFX) is a long-acting new quinolone (NQ) due most probably to its enterohepatic circulation. We examined the drug interaction between sparfloxacin and the metal cation by measuring the urinary excretion of unmetabolized SPFX, and compared the findings with the interaction between norfloxacin (NFXL) and metal cations. The metal cations were found to be antacids containing aluminum and magnesium cations.

Urine samples for 12 hrs were collected for three days after the single oral administration of a 100-mg tablet of SPFX or norfloxacin (NFLX) in six healthy volunteers. The drugs were administered in the following four protocols: Control a single oral dose of the NQ in the morning (A); a single oral dose of the NQ and the antacid simultaneously in the morning (B); a single dose of NQ followed by the antacid 3 times a day for 3 days starting 2 hrs after the NQ administration (C); and the oral dose of NQ and the antacid simultaneously in the morning and then the antacid 3 times a day for 3 days starting 2 hrs after the NQ administration. Urinary excretion of SPFX was still present at 72 hrs whereas that of NFXL was terminated within 24 hrs. The urinary excretion of SPFX for 72-hr period was in the order of Control >A=B>C, while that of NFLX was in the order of Control >B>A>C. In other words, the urinary excretion of SPFX or NFXL are markedly affected even when metal cations were administered 2 hrs after the NQ administration. The urinary excretion of SPFX continued to increase until 72 hrs after the administration in all protocols. Therefore, metal cations may interact with SPFX during the enterohepatic circulation, but it may not largely affect the urinary excretion of SPFX.

Key words—new quinolone, sparfloxacin, drug interaction, metal cations, enterohepatic circulation, urinary excretion

緒 言

† 静岡県浜松市半田町3600:3600, Handa-cho, Hamamatsu, 431-3192 Japan

ニューキノロン (NQ) 剤と金属カチオンとを

同時に服用した場合、消化管内でキレートを形成しNQ剤の吸収が低下することが知られている。特にノルフロキサシン (NFLX) はマグネシウムあるいはアルミニウム含有制酸剤併用で著しくその吸収率は低下する。したがって、これらの薬剤を併用する場合は同時服用を避け、2時間以上の間隔を置いて服用するべきであるとされている¹⁾。

金属カチオンの影響はすべてのNQ剤に対して等しいものではなく、近年開発された長時間作用型のスパルフロキサシン (SPFX) は血中濃度の検討から金属カチオンによる吸収阻害が少ないとされている²⁾。SPFXはこれまでのNQ剤と異なり吸収が緩徐であり、更にラットにおいて約50%が腸肝循環することが知られている³⁾。したがって腸肝循環における再吸収時の金属カチオンとの相互作用による影響が懸念される。しかし、これまでの研究ではNQ剤と金属カチオンを同時に単回服用することにより相互作用の程度を調べており、腸管循環における相互作用を推定することは困難である。そこで今回、健常人におけるSPFXの初回吸収時及び腸肝循環における再吸収時の金属カチオンとの相互作用の影響を検討するため、SPFX単回服用後、金属カチオン含有制酸剤を3

日間継続的に服用し、SPFXの累積尿中排泄率を調べた。また、比較的速い体内動態を示し腸管循環を示さないノルフロキサシン (NFLX) について同様な試験を行い、SPFXと比較した。

これまでの研究では血中濃度を指標にNQ剤と金属カチオンの相互作用が検討されている¹⁾。

しかし、これらNQ剤は尿路感染症に汎用されているので、尿中排泄を指標に相互作用を検討することは極めて重要である。したがって、本研究ではNQ剤の尿中排泄を測定した。

実験の部

1. 対象及び服用方法

健常人6人(男性, 年齢; 30~43歳: 平均39歳, 体重; 53~65kg: 平均57kg)を対象とした。SPFXまたはNFLX錠は100mgを単回服用した。制酸剤としては1g中酸化マグネシウム200mg, 乾燥水酸化アルミニウム400mgを含有した薬剤(KL)を用い, 単回又は多数回服用した。NQ剤及びKLの服用は食後30分とした。食事は通常通り概ね朝7:00~7:30, 昼12:00~13:00時, 夕19:00~20:00時とした。

図1にNQ剤及びKLの服薬プロトコールを示

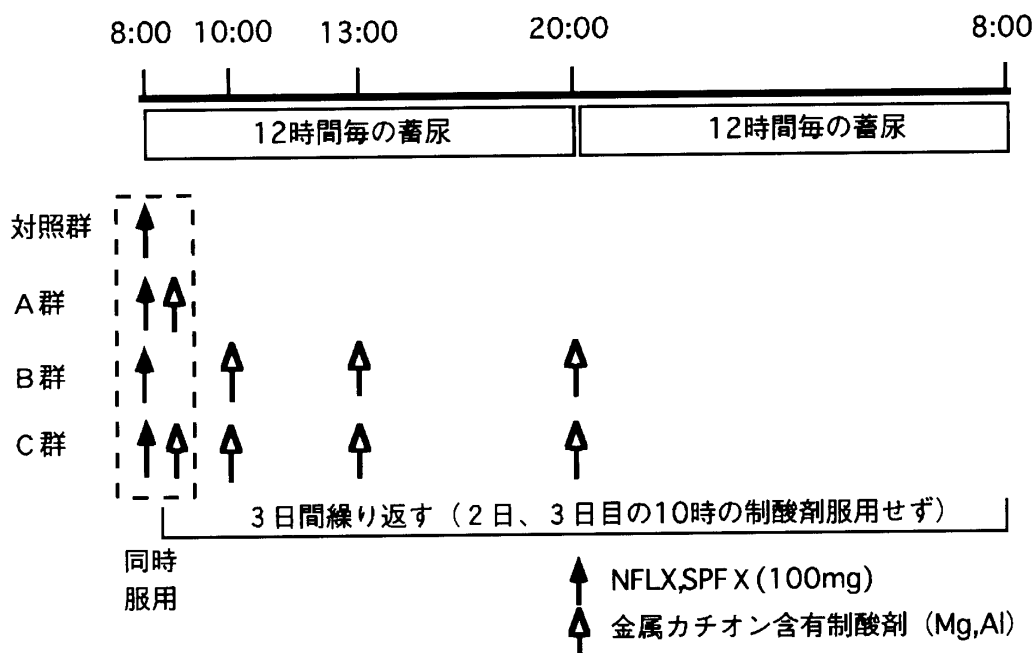


図1. プロトコール

した。対照；試験1日目の朝食後にNQ剤(SPFX又はNFLX)のみを服薬。A；NQ剤とKLを朝食後に同時服用(NQ・KL同時単回)。B；朝食後NQ剤を服用し2時間後にKLを服用，更に昼食後，夕食後にKLを服用し，2日目，3日目も1日3回食後にKLを服用(NQ単回+KL多数回)。C；NQ剤とKLを同時に朝食後に服用し更にKLのみをBと同様に服用(NQ・KL同時+KL多数回)。この4群について，12時間毎に3日間畜尿し，未変化体NQ剤の尿中排泄率を調べた。4つの服薬プロトコルを同一の6人の被験者において繰り返して実施した。休薬期間はKL最終服用後4日間以上とした。なお，被験者に対し本試験に関して文書で説明し，同意を得た。

2. 尿中未変化体NQ剤の測定

尿中のNQ剤の定量は水野らの方法に従った⁴⁾。すなわち，検体尿を0.25Mリン酸溶液で1～50倍と適宜希釈後(SPFXは原尿使用)，内部標準物質を添加しSep-Pakにロード，THF-リン酸溶液(2:8/SPFXはTHF-5%酢酸溶液)で溶出後，HPLCにて測定した。

NFLXはEX:280nm，EM:445nmで，SPFXはUV:295nmで定量した。カラムはTSKgel(ODS-

80Ts)を用い，流速1.0(SPFXは1.5)ml/minとした。

3. 統計的検定

結果の数値は，平均±標準偏差で示した。排泄率の有意差検定はt検定で行い，危険率5%以下を有意差有りとした。これらの検定はMUSCOT統計解析(ユックムス株式会社，東京)を用いた。

実験結果

1. スパルフロキサシンの尿中排泄

SPFXの未変化体の平均累積尿中排泄率は緩徐であり，3日目でも排泄は終了していなかった(図2)。制酸剤KL併用による金属カチオンの影響を受け，対照群に対しA，B，C群のいずれにおいてもSPFXの尿中排泄率は有意に低下した。SPFXとKL同時服用したA群とSPFX服用後2時間してKL服用したB群とでは72時間の尿中累積排泄率に有意差は認められなかった(9.15±86 vs.7.94±2.59mg)。しかし，SPFX服用後2時間以内にKL2回服用したC群(5.03±1.87mg)はA，B群に対し有意に累積排泄率の低下が認められた($p<0.05$)。

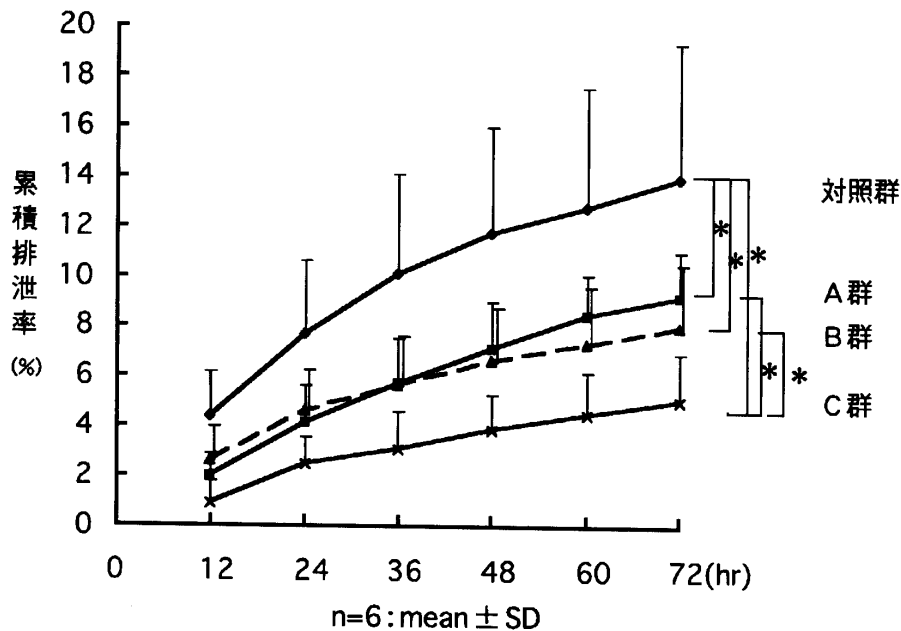


図2. SPFX 平均累積排泄量

* $p<0.05$ (対照群-A, B, C; A-C; B-C)

2. ノルフロキサシンの尿中排泄

NFLX では、未変化体の尿中排泄は1日ではほぼ完了した。NFLX は制酸剤 KL 併用による影響を強く受け、72時間の尿中排泄は A, B, C いずれの併用群においても対照群の46%以下に低下した。尿中排泄率の低下は特に NFLX と KL を同時に内服した A 群(2.99±2.25mg)と C 群(0.89±0.88 mg)において、NFLX 服用2時間後に KL 服用した B 群(6.72±4.66mg, $p<0.05$) より顕著に低下した(図3)。

考 察

抗菌剤として NQ 剤は抗生剤より安定であり、尿中に未変化体として排泄されるため泌尿器科において尿路感染症等に繁用されている。したがって薬物間相互作用が存在する場合、実際に抗菌活性のある未変化体の尿中排泄率を確認することは臨床重要である。また腸管循環し排泄が緩徐な NQ 剤を服用した場合、服用何時間後まで制酸剤の影響を受けるのか検討する必要がある。

SPFX の尿中排泄は、SPFX 服用2時間後の金属カチオン含有制酸剤、KL、により34%低下した。これは SPFX と KL を同時服用した場合と同

程度の低下であった。また2時間以内に2回制酸剤を併用すれば更に尿中排泄率が低下した。SPFX の最高血中濃度到達時間 (T_{max}) は約4時間であり³⁾、服薬4時間以内にキレート生成を起こす金属カチオン含有制酸剤を内服すれば吸収阻害はさらに助長されることが明らかとなった。

SPFX はラットで腸管循環することが報告されている⁵⁾。また消失半減期は約16時間と長く³⁾、尿中排泄も72時間でも完了していない。もし腸管循環における NQ の再吸収が KL により阻害されるならば、NQ の尿中排泄は対象または A 群より繰り返し制酸剤を服用した B, C 群の方が早く完了し、その結果、尿中累積排泄率は早くプラトーに達することが予想される。しかし、B, C 群の尿中累積排泄率はいずれも72時間までに完了せず対照群及び A 群と同様に増加し続けた。このことより12~72時間までの間に SPFX が胆汁排泄され、SPFX の再吸収時に金属カチオンにより吸収阻害が起こったとしても、それが尿中排泄に及ぼす影響は少ないと思われる。今回、蓄尿間隔を12時間としたため、12時間以内に腸管循環による影響が生じている可能性は否定できないが、この時点ではまだ1/3程度しか尿中に排泄されていない

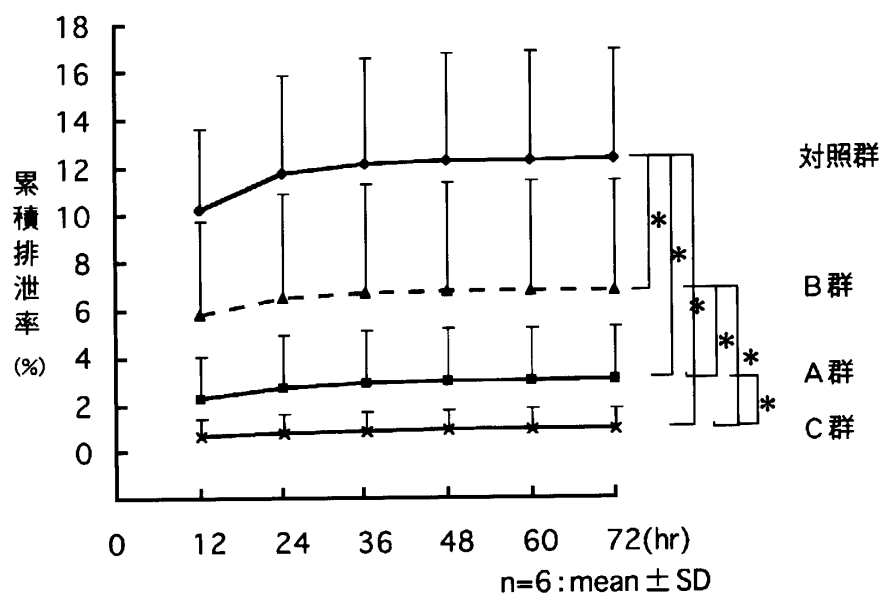


図3. NFLX 平均累積排泄量

* $p<0.05$ (対照群-A, B, C; B-A; A-C)

ためその影響は小さいと推定している。

一方、短時間作用型の NFLX ではその T_{max} は約90分で⁶⁾、吸収は速やかに起こるが、この薬剤でも2時間後に金属カチオン含有制酸剤を服用した場合、対照群に比較し尿中排泄率は46%低下した。これまでの報告では NFLX 服用後2時間後のアルミニウム含有制酸剤併用した結果、AUCと尿中排泄率減少率はそれぞれ42%、24.9%減少している⁷⁾。今回の結果はむしろ AUC 減少率に近似していた。また、NFLX は腸管循環の報告もなく、尿中排泄は24時間でほぼ完了しているため24時間以降の制酸剤の影響は認められなかった。

NQ 剤により金属カチオン含有制酸剤の影響は異なり、シプロキサシン、ロメフロキサシン、オフロキサシンは2時間後に制酸剤を服用しても AUC 減少率は10%程度であり臨床上問題ない¹⁾。これら薬剤の T_{max} は2時間以下であり、速やかに腸管から吸収されると考える。SPFX ではその T_{max} は4時間であるため NQ 剤服用後2時間後の制酸剤服用による吸収阻害が生じ、しかも吸収阻害はこの間の制酸剤服用回数に比例した。SPFX では同時併用及び2時間後併用として吸収阻害は同等であり、2時間でも吸収阻害が大きい。一方、NFLX の T_{max} は90分であるが、2時間後の制酸剤服用でも尿中排泄率の低下を認めている。したがって、 T_{max} を指標に吸収阻害を予測することは必ずしも適切ではないと思われる。NFLX

は広範囲の pH において金属イオンとのキレート生成の安定性が高いことが報告されている⁸⁾。

したがって、 T_{max} 後であっても、まだ吸収が完了しておらず、金属カチオン含有制酸剤の服用は注意しなければならない。

引用文献

- 1) 川上純一, 澤田康文, 木原英子, 中村幸一, 山田安彦, 櫻井和子, 清野敏一, 内野克喜, 伊賀立二, 病院薬学, **18** (1), 1-21 (1992).
- 2) 嶋田甚五郎, 齊藤篤, 柴孝也, 北条敏夫, 加地正伸, 堀誠治, 吉田正樹, 酒井紀, *Chemother.*, **39**, S-4, 234-243 (1991).
- 3) 坂下素子, 横川真喜子, 山口俊和, 関根豊, 薬物動態, **6** (1), 43-51 (1991).
- 4) A. Mizuno, T. Uematsu, M. Nakashima, *J. Chromato. B.*, **653** (2), 187-193 (1994).
- 5) Y. Matsunaga, H. Miyazaki, Y. Oh-e, K. Nambu, H. Furukawa, K. Yoshida and M. Hashimoto, *Arzneim.-Forsch. Drug Res.*, **41**(II), 7, 747-759 (1991).
- 6) S.H. Parpia, D.E. Nix, L.G. Hejmanowski, H.R. Goldstein, J.H. Wilton and J.J. Schentag, *Antimicrob. Agents. Chemother.*, **33**, 99-102 (1989).
- 7) D.E. Nix, J.H. Wilton, J.J. Schentag, S.H. Parpia, A. Norman and H.R. Goldstein, *Rev. Infect. Dis.*, **11**, Suppl. 5, S 1096 (1989).
- 8) S.C. Wallis, B.G. Charles, L.R. Gahan, L.J. Filippich, M.G. Bredhauer and P.A. Duckworth, *J. Pharm. Sci.*, **85** (8), 803-809 (1996).