

【原著・臨床】

Sitafloxacin の体内動態に及ぼす金属イオン含有製剤の影響

柴 孝 也

東京慈恵会医科大学*

(平成 19 年 10 月 5 日受付・平成 20 年 1 月 8 日受理)

アルミニウムあるいはマグネシウム含有制酸剤、カルシウム含有製剤および鉄含有製剤の経口ニューキノロン系抗菌薬 sitafloxacin (STFX) の体内動態に及ぼす影響を、それぞれ 9 例の健康成人男性において検討した。その結果、アルミニウム含有制酸剤併用時、マグネシウム含有制酸剤併用時、カルシウム含有製剤併用時および鉄含有製剤併用時における STFX 100 mg 投与後の C_{max} は、それぞれ STFX 単独投与時の 18%、43%、63% および 33% に低下した。また、 AUC_{0-24h} は、それぞれ 25%、49%、68% および 44% に低下した。以上の成績から、STFX と制酸剤、カルシウムおよび鉄含有製剤を併用することにより、STFX の効果が減弱する可能性があることが示唆された。

Key words: sitafloxacin, antacid, calcium carbonate, ferrous sulfate, pharmacokinetics

Sitafloxacin (STFX) は、1988 年に創製されたニューキノロン系抗菌薬であり、グラム陽性菌、グラム陰性菌からマイコプラズマ属、クラミジア属に及ぶ幅広い抗菌スペクトルを有している¹⁾。また、従来のニューキノロン系抗菌薬が十分な抗菌力を有していなかった呼吸器感染症の主要原因菌である *Streptococcus pneumoniae*、複雑性尿路感染症の主要原因菌である *Pseudomonas aeruginosa* および *Enterococcus faecalis* に対して強い抗菌力を示し、また、嫌気性菌に対しても良好な抗菌力を示す。その強い抗菌力は、DNA ジャイレースおよびトポイソメラーゼ IV の両酵素に対する強い阻害活性によるものであり、作用は殺菌的である。安全性については、下痢の発現率が既存のニューキノロン系抗菌薬に比べて高いものの、同系薬剤で認められている低血糖、QT/QTc 間隔延長および血圧低下などの重大な副作用発現の可能性は小さいことが示唆されている。

感染症治療においては、抗菌薬の投与に加え、解熱鎮痛薬等が使用されることが多く、抗菌薬あるいは解熱鎮痛薬による上部消化管の副作用の治療あるいは予防の目的でしばしば制酸剤が併用される。また、制酸剤を服用している患者に、ニューキノロン系経口抗菌薬を投与する機会も多い。アルミニウム、マグネシウム含有制酸剤およびカルシウムや鉄等の金属イオンを含有する薬剤との併用は、ニューキノロン系抗菌薬の経口吸収性に影響を及ぼすことが報告されている²⁻⁸⁾。この影響の程度はニューキノロン系抗菌薬の種類および金属イオンの種類により異なる²⁻⁸⁾。この相互作用はニューキノロン系抗菌薬が金属イオンとキレートを形成することに起因すると考えられている⁹⁻¹¹⁾。本薬剤も金属イオン共存下においてキレートを形成することが確認されていることから¹²⁾、STFX

の経口吸収性は、他のニューキノロン系抗菌薬と同様に、金属イオンを含有する製剤との併用により影響を受けることが推察される。

そこで、本試験では、アルミニウム含有制酸剤として乾燥水酸化アルミニウムゲル、マグネシウム含有制酸剤として酸化マグネシウム、カルシウム含有製剤として沈降炭酸カルシウム、鉄含有製剤として乾燥硫酸鉄を用い、STFX の薬物動態に及ぼす金属イオン含有製剤の影響について健康成人男性を対象として検討した。

I. 対象および方法

1. 使用薬剤

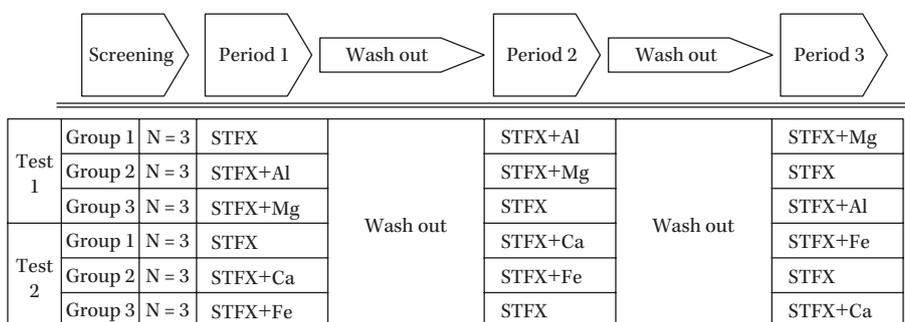
被験薬として第一製薬株式会社（現 第一三共株式会社）より提供された STFX 50 mg 錠を用いた。併用薬として乾燥水酸化アルミニウムゲル細粒（アルミゲル[®]）は中外製薬株式会社から、酸化マグネシウム（重カマ細粒[®]）は岩城製薬株式会社から、沈降炭酸カルシウム（沈降炭酸カルシウム末[®]）は小堺製薬株式会社から、乾燥硫酸鉄（スローフィー[®]）は日本チバガイギー製薬株式会社（現 ノバルティス ファーマ株式会社）からそれぞれ購入し使用した。

2. 被験者

本試験は、実施医療機関と治験依頼者との契約締結後、ヘルシンキ宣言に基づく倫理の原則、薬事法第 14 条第 3 項、第 80 条の 2 および「医薬品の臨床試験の実施の基準 (GCP) に関する省令」(平成 9 年厚生省令第 28 号) に従って実施した。

試験の目的、試験内容、プライバシーの保護等について十分説明し、書面にて試験への参加を同意した健康成

*東京都港区西新橋 3-25-8



STFX: STFX 100 mg alone
 STFX+Al: STFX 100 mg with aluminum hydroxide 1 g
 STFX+Mg: STFX 100 mg with magnesium oxide 0.5 g
 STFX+Ca: STFX 100 mg with calcium carbonate 1 g
 STFX+Fe: STFX 100 mg with ferrous sulfate 160 mg

Fig. 1. Administration schedule.

Table 1. STFX pharmacokinetic parameters following oral administration of STFX alone, STFX with aluminum hydroxide, or STFX with magnesium oxide

Parameter	STFX (n = 7)	STFX + Al (n = 7)	STFX + Mg (n = 7)
t_{max} (h)	1.14 ± 0.52	1.21 ± 0.74	1.14 ± 0.48
C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	1.42 ± 0.33	0.27 ± 0.11	0.64 ± 0.20
AUC_{0-24h} ($\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$)	6.30 ± 1.26	1.56 ± 0.45	3.12 ± 0.82
k_{el} (h^{-1})	0.12 ± 0.01	0.10 ± 0.02	0.11 ± 0.01
$t_{1/2}$ (h)	5.70 ± 0.53	7.32 ± 1.18	6.59 ± 0.81
$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$)	6.61 ± 1.34	1.76 ± 0.46	3.35 ± 0.87
MRT (h)	7.03 ± 0.44	9.47 ± 1.73	8.06 ± 1.03
Ae_{0-24h} (mg)	50.06 ± 6.65	15.28 ± 4.09	28.57 ± 6.97
Ae_{0-48h} (mg)	53.78 ± 7.40	17.82 ± 5.15	31.42 ± 7.71
U_{max} (mg/h)	6.25 ± 1.12	1.94 ± 0.64	3.40 ± 1.29

Mean ± SD

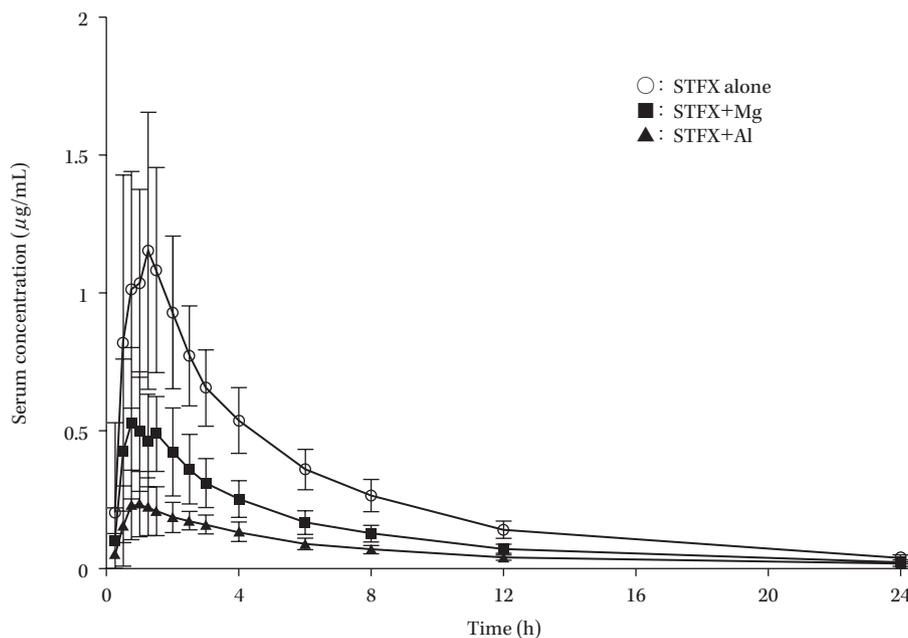


Fig. 2. Serum concentration of STFX after a single 100 mg dose of STFX alone and with concurrent doses of aluminum hydroxide (1 g) or magnesium oxide (0.5 g) in healthy male volunteers. Values are means ± standard deviations.

Table 2. Ratio of STFX pharmacokinetic parameters following oral administration of STFX alone, STFX with aluminum hydroxide, or STFX with magnesium oxide

Parameter	STFX + Al ^{a)}	STFX + Mg ^{b)}
t_{max}	1.04 (0.64, 1.67)	1.08 (0.67, 1.75)
C_{max}	0.18 (0.14, 0.23)	0.43 (0.33, 0.57)
AUC_{0-24h}	0.25 (0.19, 0.32)	0.49 (0.38, 0.64)
k_{el}	0.78 (0.73, 0.85)	0.86 (0.80, 0.93)
$t_{1/2}$	1.27 (1.18, 1.38)	1.16 (1.07, 1.25)
$AUC_{0-\infty}$	0.27 (0.21, 0.34)	0.50 (0.40, 0.64)
MRT	1.33 (1.20, 1.47)	1.15 (1.04, 1.27)
Ae_{0-24h}	0.30 (0.23, 0.39)	0.56 (0.43, 0.72)
Ae_{0-48h}	0.32 (0.25, 0.41)	0.60 (0.47, 0.77)
U_{max}	0.30 (0.23, 0.40)	0.51 (0.38, 0.68)

^{a)}upper; (STFX + Al)/STFX ratio, lower; 95% confidence interval

^{b)}upper; (STFX + Mg)/STFX ratio, lower; 95% confidence interval

人男性に対しスクリーニング検査を実施し、適格と判断された被験者を対象とした。

3. 試験スケジュール

制酸剤（乾燥水酸化アルミニウムゲルおよび酸化マグネシウム）併用時の STFX の体内動態に及ぼす影響について検討した試験を試験①とし、カルシウムおよび鉄含有製剤併用時の STFX の体内動態に及ぼす影響について検討した試験を試験②とした。各試験について、投与スケジュールを Fig. 1 に示す。

試験①、②ともに被験者を 1 群 3 例の 3 群に無作為に割り付け、各期の休薬期間を 1 週間以上とする 3 期のクロスオーバー法にて実施した。投与量は STFX 50 mg 錠を 2 錠、アルミゲルを 1.0 g および重カマ細粒を 500 mg または沈降炭酸カルシウム末を 1 g およびスロフィーを 160 mg（鉄として 50 mg）とし、各期に STFX 錠を単独あるいは前述の各種金属イオン含有製剤併用下で朝、空腹時に水 150 mL にて単回経口投与した。

被験者は各期とも治験薬投与前 16 時間より投与後 48 時間まで入院とし、投与前 12 時間から投与後昼食時まで、および投与後 12 時間から投与後 24 時間までは絶食とした。STFX の吸収、代謝、排泄への影響および安全性評価への影響を考慮して、牛乳およびアルコール飲料は投与前 2 日より投与後 48 時間まで、コーラ類、グレープフルーツおよびカフェイン含有飲料は投与前 15 時間から投与後 24 時間まで摂取を禁止とした。投与前 10 時

間から投与後 4 時間および理学的検査実施前 1 時間から検査終了時までは禁煙とした。

各被験者には投与前、投与後 24 時間および投与後 48 時間に理学的検査として体温、血圧、脈拍数を測定し、心電図検査を実施した。また、投与前、投与後 24 時間および退院時に血液学検査、生化学検査および尿検査を実施した。さらに安全性を確保するため、第 I 期、第 II 期および第 III 期それぞれの治験薬投与後 7 日に事後検査を実施した。投与後、臨床的な異常が認められた場合は、当該症状が消失あるいは軽快するまで、または当該検査値が基準範囲内に復するか、あるいは明らかな改善が認められるまで追跡調査した。

4. 試料の採取および分析方法

STFX 投与前、投与後 15、30、45 分、1、1.25、1.5、2、2.5、3、4、6、8、12 および 24 時間の 15 時点で採血を行い、遠心分離により血清を採取し、濃度測定時まで -20°C 以下で凍結保存した。また、投与前 12~0、投与後 0~2、2~4、4~8、8~12、12~24、24~48 時間の 7 区間で蓄尿を行い、全容量を測定後 5 mL を分取し、濃度測定時まで -20°C 以下で凍結保存した。

血清中および尿中の STFX 濃度は、株式会社三菱化学ビーシーエル（現 三菱化学メディエンス株式会社）において HPLC 法にて測定した。

5. 統計解析

AUC_{0-24h} を主解析パラメータ、 C_{max} を副解析パラメータとした。また、 t_{max} 、 $AUC_{0-\infty}$ 、体内滞留時間 (MRT)、消失速度定数 (k_{el})、 $t_{1/2}$ (β)、24 時間までの累積尿中排泄量 (Ae_{0-24h})、最大尿中排泄速度 (U_{max}) および無限大時間までの累積尿中排泄量 ($Ae_{0-\infty}$) を参考として算出した。薬物動態パラメータのうち、 C_{max} と t_{max} は実測値を採用し、 AUC_{0-24h} は検出限界未満の値を濃度 0 とみなし、台形法により求めた。また、STFX 単独投与時および各金属イオン含有製剤併用時について算出された各パラメータの常用対数変換値を用い、クロスオーバーデザインに対する分散分析で薬剤群間の比較を行い、その平均値の差について点推定値および 95% 信頼区間を算出した。なお、安全性の用語については、MedDRA/J V.9.0 を用いてコーディングした。

II. 結 果

1. 被験者の内訳

試験①では、9 例のうち 1 例が ALT (GPT)、CK (CPK) の上昇のため、1 例が家屋からの転落事故による腰椎圧迫骨折および脊椎不完全損傷のため、それぞれ第 I 期中止となった。試験②では 9 例のうち 1 例が異型リンパ球増加により第 I 期中止となった。したがって、上記の 3 例は薬物動態の解析から除外した。

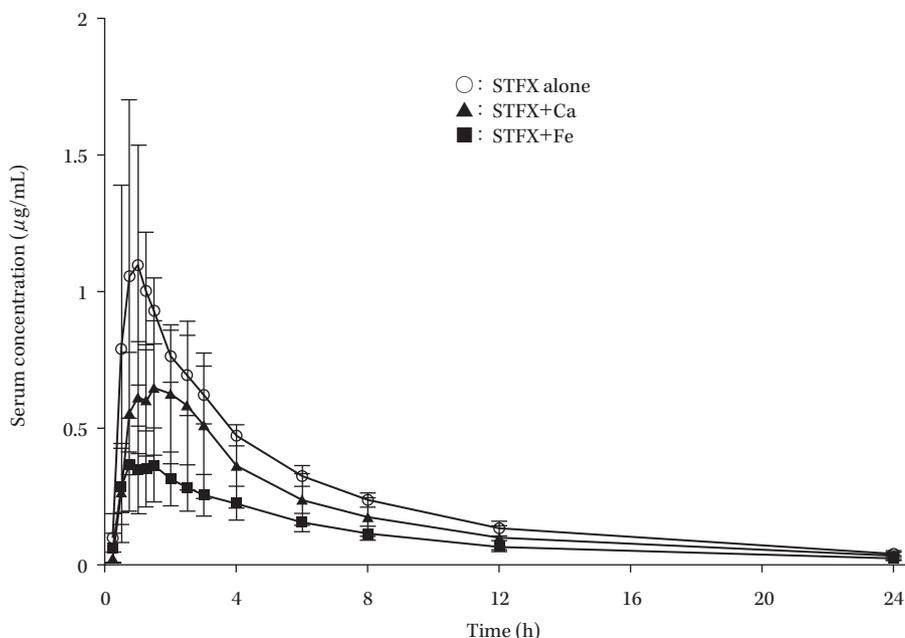


Fig. 3. Serum concentration of STFX after a single 100 mg dose of STFX alone and with concurrent doses of calcium carbonate (1 g) or ferrous sulfate (160 mg) in healthy male volunteers. Values are means \pm standard deviations.

Table 3. STFX pharmacokinetic parameters following oral administration of STFX alone, STFX with calcium carbonate, or STFX with ferrous sulfate

Parameter	STFX (n = 8)	STFX + Ca (n = 8)	STFX + Fe (n = 8)
t_{max} (h)	0.97 \pm 0.36	1.34 \pm 0.65	0.91 \pm 0.40
C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	1.30 \pm 0.39	0.82 \pm 0.24	0.43 \pm 0.14
AUC_{0-24h} ($\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$)	5.90 \pm 0.70	4.27 \pm 1.54	2.66 \pm 0.57
k_{el} (h^{-1})	0.12 \pm 0.02	0.10 \pm 0.02	0.10 \pm 0.01
$t_{1/2}$ (h)	6.02 \pm 0.92	6.89 \pm 1.35	7.06 \pm 1.00
$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$)	6.25 \pm 0.79	4.60 \pm 1.64	2.91 \pm 0.65
MRT (h)	7.43 \pm 1.18	8.27 \pm 1.38	9.01 \pm 1.71
Ae_{0-24h} (mg)	48.35 \pm 6.73	36.22 \pm 8.63	24.22 \pm 5.29
$Ae_{0-\infty}$ (mg)	52.11 \pm 7.04	39.80 \pm 8.78	27.46 \pm 5.24
U_{max} (mg/h)	6.54 \pm 1.77	4.70 \pm 1.16	2.81 \pm 1.04

Mean \pm SD

2. 血清中濃度

1) アルミニウムおよびマグネシウム含有制酸剤の影響 (試験①)

STFX 100 mg の単独投与時、アルミニウム含有制酸剤併用時およびマグネシウム含有制酸剤併用時の STFX の薬物動態を Table 1 および Fig. 2 に、単独投与時に対する併用時の薬物動態パラメータの幾何平均値の比を Table 2 に示した。

STFX の AUC_{0-24h} は、単独投与時と比べ、アルミニウム含有制酸剤併用時は 25%、マグネシウム含有制酸剤併用時は 49% に低下した。 C_{max} は、アルミニウム含有制酸剤併用時は 18%、マグネシウム含有制酸剤併用時は 43%

に低下した。投与後 24 時間までの尿中排泄量は、アルミニウム含有制酸剤併用時は 30%、マグネシウム含有制酸剤併用時は 56% に低下した。

2) カルシウムおよび鉄含有製剤の影響 (試験②)

STFX 100 mg の単独投与時、カルシウム剤併用時および鉄剤併用時の STFX の血清中濃度推移を Fig. 3 に、薬物動態パラメータを Table 3 に、単独投与時に対する併用時の薬物動態パラメータの幾何平均値の比を Table 4 に示した。

STFX の AUC_{0-24h} は、単独投与時と比べ、カルシウム剤併用時は 68%、鉄剤併用時は 44% に低下した。 C_{max} は、カルシウム剤併用時は 63%、鉄剤併用時は 33% に低下

Table 4. Ratio of STFX pharmacokinetic parameters following oral administration of STFX alone, STFX with calcium carbonate, or STFX with ferrous sulfate

Parameter	STFX + Ca ^{a)}	STFX + Fe ^{b)}
t _{max}	1.31 (0.82, 2.07)	0.90 (0.57, 1.43)
C _{max}	0.63 (0.44, 0.90)	0.33 (0.23, 0.47)
AUC _{0-24h}	0.68 (0.51, 0.90)	0.44 (0.33, 0.59)
k _{el}	0.87 (0.75, 1.02)	0.85 (0.73, 0.98)
t _{1/2}	1.15 (0.98, 1.33)	1.18 (1.02, 1.38)
AUC _{0-∞}	0.69 (0.53, 0.89)	0.46 (0.35, 0.59)
MRT	1.12 (0.97, 1.29)	1.21 (1.05, 1.40)
Ae _{0-24h}	0.74 (0.57, 0.95)	0.49 (0.38, 0.64)
Ae _{0-∞}	0.75 (0.60, 0.95)	0.52 (0.41, 0.66)
U _{max}	0.73 (0.51, 1.05)	0.43 (0.30, 0.61)

^{a)}upper; (STFX + Ca)/STFX ratio, lower; 95% confidence interval

^{b)}upper; (STFX + Fe)/STFX ratio, lower; 95% confidence interval

した。投与後 24 時間までの尿中排泄量は、カルシウム剤併用時は 74%、鉄剤併用時は 49% に低下した。

3. 尿中排泄

1) アルミニウムおよびマグネシウム含有制酸剤の影響 (試験①)

STFX 投与後 48 時間までの STFX 未変化体の尿中排泄率は、STFX 単独投与時は 53.8% であったのに対し、アルミニウム含有制酸剤およびマグネシウム含有制酸剤併用時はそれぞれ 17.8%、31.4% に低下した。

2) カルシウムおよび鉄含有製剤の影響 (試験②)

STFX 投与後 48 時間までの未変化体の尿中排泄率は、STFX 単独投与時には 52.1% であったのに対し、カルシウム剤および鉄剤併用時にはそれぞれ 39.8%、27.5% に低下した。

4. 安全性

試験①における有害事象発現状況を Table 5 に示した。試験①において、有害事象は、STFX 単独投与では 8 例中 2 例 (25.0%) に 3 件、アルミニウム含有制酸剤併用では 7 例中 2 例 (28.6%) に 4 件、マグネシウム含有制酸剤併用では 8 例中 3 例 (37.5%) に 4 件認められた。

STFX 単独投与時に発現した有害事象は、ALT (GPT) 増加, CK (CPK) 増加, CRP 増加が各 1 件であった。アルミニウム含有制酸剤併用時の有害事象は、鼻漏, くしゃ

Table 5. Adverse events on STFX pharmacokinetics coadministered with aluminum hydroxide or magnesium oxide

Drug	STFX		STFX + Al		STFX + Mg	
Subjects	8		7		8	
Cases with AEs (%)	2 (25.0)		2 (28.6)		3 (37.5)	
95% confidence interval (%)	(0.0, 55.0)		(0.0, 62.0)		(4.0, 71.0)	
Number of AEs	3		4		4	
System Organ Class ^{a)}	cases with AEs (%)	no. of AEs	cases with AEs (%)	no. of AEs	cases with AEs (%)	no. of AEs
Preferred Terms ^{a)}	(%)		(%)		(%)	
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	0	0	1 (14.3)	3	0	0
Rhinorrhoea	0	0	1 (14.3)	1	0	0
Sneezing	0	0	1 (14.3)	1	0	0
Pharyngeal erythema	0	0	1 (14.3)	1	0	0
Gastrointestinal disorders	0	0	0	0	2 (25.0)	2
Diarrhoea	0	0	0	0	2 (25.0)	2
Investigations	2 (25.0)	3	1 (14.3)	1	0	0
Alanine aminotransferase increased	1 (12.5)	1	0	0	0	0
Blood creatine phosphokinase increased	1 (12.5)	1	0	0	0	0
Blood uric acid increased	0	0	1 (14.3)	1	0	0
C-reactive protein increased	1 (12.5)	1	0	0	0	0
Injury, poisoning and procedural complications	0	0	0	0	1 (12.5)	2
Spinal fracture	0	0	0	0	1 (12.5)	1
Lumbar vertebral fracture	0	0	0	0	1 (12.5)	1

^{a)}MedDRA/J V.9.0

Table 6. Adverse events on STFX pharmacokinetics coadministered with calcium carbonate or ferrous sulfate

Drug	STFX		STFX + Ca		STFX + Fe	
Subjects	8		8		9	
Cases with AEs (%)	2 (25.0)		3 (37.5)		1 (11.1)	
95% confidence interval (%)	(0.0, 55.0)		(4.0, 71.0)		(0.0, 31.6)	
Number of AEs	3		3		3	
System Organ Class ^{a)}	cases with AEs (%)	no. of AEs	cases with AEs (%)	no. of AEs	cases with AEs (%)	no. of AEs
Infections and infestations	0	0	1 (12.5)	1	0	0
Hordeolum	0	0	1 (12.5)	1	0	0
Vascular disorders	0	0	1 (12.5)	1	0	0
Shock	0	0	1 (12.5)	1	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	0	0	0	0	1 (11.1)	1
Pharyngolaryngeal pain	0	0	0	0	1 (11.1)	1
Gastrointestinal disorders	1 (12.5)	1	0	0	0	0
Diarrhoea	1 (12.5)	1	0	0	0	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	1 (12.5)	1	0	0	0	0
Neck pain	1 (12.5)	1	0	0	0	0
Investigations	1 (12.5)	1	1 (12.5)	1	1 (11.1)	2
Blood triglycerides increased	1 (12.5)	1	0	0	0	0
C-reactive protein increased	0	0	0	0	1 (11.1)	1
Eosinophil count increased	0	0	1 (12.5)	1	0	0
Lymphocyte morphology abnormal	0	0	0	0	1 (11.1)	1

^{a)} MedDRA/J V.9.0

み、咽頭紅斑、血中尿酸増加が各1件であった。マグネシウム含有制酸剤併用時の有害事象は、下痢が2件、脊椎骨折、腰椎骨折が各1件であった。脊椎骨折と腰椎骨折が重度であったが、その他の有害事象は軽度であった。

また、治験薬との因果関係が否定できない有害事象(副作用)はSTFX単独投与時にALT(GPT)増加、CK(CPK)増加が、マグネシウム含有制酸剤併用時に下痢が各1件認められた。

試験②における有害事象発現状況をTable 6に示した。試験②において、有害事象はSTFX単独投与では8例中2例(25.0%)に3件、カルシウム剤併用では8例中3例(37.5%)に3件、鉄剤併用では9例中1例(11.1%)に3件認められた。

STFX単独投与時の有害事象は、下痢、頸部痛、血中トリグリセリド増加が各1件であった。カルシウム剤併用時の有害事象は、麦粒腫、ショック、好酸球数増加が各1件であった。鉄剤併用時の有害事象は、咽喉頭疼痛、CRP増加、リンパ球形態異常が各1件であった。カルシウム剤併用時に認められたショックは中等度であったが、その他はすべて軽度であり、副作用は認められなかった。

III. 考 察

ニューキノロン系抗菌薬は金属イオン含有製剤と併用投与すると経口吸収が抑制される。その原因は、ニューキノロン系抗菌薬が金属イオンとキレートを形成することによるが、ニューキノロン系抗菌薬の金属イオンとのキレート形成能はニューキノロン系抗菌薬および金属イオンの種類により異なる。Levofloxacin(LVFX)は金属イオン含有製剤と併用投与すると、 AUC_{0-24h} が単独投与時と比べ、アルミニウム含有製剤で56%、マグネシウム含有製剤で78%、カルシウム含有製剤で97%、鉄含有製剤で81%に低下することが報告されている⁸⁾。また、ciprofloxacinでは、それぞれ56%²⁾、2%³⁾、59%⁴⁾、33%⁵⁻⁷⁾に低下することが報告されている。STFXでは、それぞれ25%、49%、68%、44%への低下であり、薬剤および金属イオンの種類により AUC_{0-24h} の低下に差がみられた。また、尿中排泄に関しても、アルミニウム含有制酸剤、マグネシウム含有制酸剤、カルシウム剤および鉄剤併用時には、STFX単独投与時に比べ未変化体の尿中排泄率が低下した。その低下の程度は、それぞれの金属イオンの種類による AUC_{0-24h} の低下の程度を反映していた。

本試験における制酸剤併用の影響の程度は、同系統の

ニューキノロン系抗菌薬である LVFX の成績⁸⁾と比較して大きかった。ニューキノロン系抗菌薬に対するキレート形成能については、マグネシウムよりもアルミニウムの方が強く、カルシウムよりも鉄の方が強い¹²⁾。本試験の結果はこれら金属イオンとのキレート形成能の違いを反映していることが示唆された。しかし、STFX と LVFX のキレート形成能には差がないことから¹²⁾、これらの金属含有製剤併用時の AUC_{0-24h} 、 C_{max} の低下にはキレート形成以外の要因、例えば、被験者個々の胃内 pH、吸収能の違いなどが影響している可能性が考えられる。

本試験の結果より、STFX とアルミニウム含有制酸剤、マグネシウム含有制酸剤、カルシウム含有製剤、鉄含有製剤併用時には、STFX の効果が減弱される可能性があるため、金属イオンを含有しない薬剤への変更が望ましい。また、これらの金属イオン含有製剤と併用が必要な場合、同系統の抗菌薬と同様に、STFX との投与間隔を調整することが対処法の一つと考えられる。

文 献

- 1) Sato K, Hoshino K, Tanaka M, Hayakawa I, Osada Y: Antimicrobial activity of DU-6859, a new potent fluoroquinolone, against clinical isolates. *Antimicrob Agents Chemother* 1992; 36: 1491-8
- 2) Motoya T, et al: *Journal of Applied Therapeutics* 1997; 1: 213-7
- 3) Sahai J, Gallicano K, Oliveras L, Khaliq S, Hawley-Foss N, Garber G: Cations in the didanosine tablet reduce ciprofloxacin bioavailability. *Clin Pharmacol Ther* 1993; 53: 292-7

- 4) Sahai J, Healy D P, Stotka J, Polk R E: The influence of chronic administration of calcium carbonate on the bioavailability of oral ciprofloxacin. *Br J Clin Pharmacol* 1993; 35: 302-4
- 5) 宮崎浩行, 石津棟暎, 加来真理子: シプロフロキサシンの消化管吸収に及ぼすクエン酸第一鉄ナトリウムの影響。 *病院薬学* 1995; 21: 488-94
- 6) Lehto P, Kivisto K T, Neuvonen P J: The effect of ferrous sulphate on the absorption of norfloxacin, ciprofloxacin and ofloxacin. *Br J Clin Pharmacol* 1994; 37: 82-5
- 7) Polk R E, Healy D P, Sahai J, Drwal L, Racht E: Effect of ferrous sulfate and multivitamins with zinc on absorption of ciprofloxacin in normal volunteers. *Antimicrob Agents Chemother* 1989; 33: 1841-4
- 8) Shiba K, Sakai O, Shimada J, Okazaki O, Aoki H, Hokusui H: Effects of antacids, ferrous sulfate, and ranitidine on absorption of DR-3355 in humans. *Antimicrob Agents Chemother* 1992; 36: 2270-4
- 9) Sadowski D C: Drug interactions with antacids. Mechanisms and clinical significance. *Drug Saf* 1994; 11: 395-407
- 10) Lomaestro B M, Bailie G R: Absorption interactions with fluoroquinolones. *Drug Saf* 1995; 12: 314-33
- 11) Tanaka M, Kurata T, Fujisawa C, Ohshima Y, Aoki H, Okazaki O, et al: Mechanistic study of inhibition of levofloxacin absorption by aluminum hydroxide. *Antimicrob Agents Chemother* 1993; 37: 2173-8
- 12) Kawai Y, Matsubayashi K, Hokusui H: Interaction of quinolones with metal cations in aqueous solution. *Chem Pharm Bull* 1996; 44: 1425-30

Effect of metal-ion on sitafloxacin absorption

Kohya Shiba

Jikei University School of Medicine, 3-25-8 Nishi-shinbashi, Minato-ku, Tokyo, Japan

The effect of antacid (aluminum hydroxide and magnesium oxide), calcium carbonate, and ferrous sulfate on pharmacokinetics of the fluoroquinolone sitafloxacin (STFX) was evaluated in two separate studies. Each study was a three-period crossover in 9 healthy adult male volunteers involving the administration of 100 mg STFX alone as a control treatment. STFX coadministration with aluminum hydroxide decreased the C_{max} average to 18%, with magnesium oxide to 43%, with calcium carbonate to 63%, and with ferrous sulfate to 33%. STFX coadministration with aluminum hydroxide decreased the AUC_{0-24h} average to 25%, with magnesium oxide to 49%, with calcium carbonate to 68%, and with ferrous sulfate to 44%. These results suggest that coadministering STFX with metal-ion reduced the STFX effect.