[Jpn. J. Hosp. Pharm.,
21(6) 488-494 (1995)]

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

宮崎浩行^{†1}, 石津棟暎^{†2}, 加来真理子^{†3}

国立療養所再春荘病院薬剤科^{†1}, 同小児科^{†2}

国立療養所西別府病院薬剤科^{†3}

The Effect of Sodium Ferrous Citrate on Ciprofloxacin Absorption

HIROYUKI MIYAZAKI^{†1}, TAKATERU ISHITSU^{†2}, MARIKO KAKU^{†3}

Department of Pharmacy^{†1}, and Department of Pediatrics^{†2},

National Hospital, Saishunsou

Department of Pharmacy, National Hospital, Nishibeppu^{†3}

(Received April 10, 1995)
(Accepted July 27, 1995)

The effect of sodium ferrous citrate (SFC) on the relative bioavailability of ciprofloxacin (CPFX) after a single 600-mg oral dose of CPFX was studied in three healthy volunteers. Blood samples were collected at regular intervals 0-8 h post-dose. CPFX concentrations in serum were determined by bioassay method. The area under the serum concentration-time curve (AUC) decreased significantly ($p < 0.05$) after CPFX was taken with 100 mg SFC. The relative bioavailability was $33.1 \pm 15.0\%$ when CPFX was given with SFC. The maximum blood level decreased from 3.96 ± 1.30 (control) to $1.36 \pm 1.00 \mu\text{g/ml}$ (with SFC). The mechanism of the CPFX-iron ion interaction appears to be the formation of chelation complex.

Ascorbic acid is known to interfere with the formation of chelation complex. Therefore, the effect of SFC on the absorption of CPFX with concomitant administration of 1500 mg ascorbic acid was studied in two healthy volunteers using the same method. The AUC increased from 4.37 and 3.50 (with SFC) to 5.23 and 5.39 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$ (with SFC and ascorbic acid). However, the relative bioavailability was 33.3 and 27.7% when CPFX was taken alone. Ascorbic acid did not appear to interfere much with the formation of CPFX-iron ion chelation complex.

Keywords—absorption, ciprofloxacin, sodium ferrous citrate, ascorbic acid, chelation complex

^{†1,2} 熊本県菊池郡西合志町須屋 2659; 2659, Suya,
Nishigosi-machi, Kikuchigun, Kumamoto,
861-11 Japan

^{†3} 大分県別府市鶴見 4548; 4548, Tsurumi, Beppu
City, Oita, 874 Japan

緒 言

ニューキノロン系抗菌剤は優れた有効性をも
ち、臨床において幅広く使用されているが、一方
では、非ステロイド消炎鎮痛剤^{1,2)} およびテオフ

ィリン^{3,4)} との相互作用が問題となり注目されている。吸収過程においても、マグネシウムおよびアルミニウム含有制酸剤^{5,6)} との併用により、難吸収性キレートを生成し吸収抑制が起こることが報告されている。鉄剤に関しては、硫酸第一鉄⁷⁾、グルコン酸第一鉄⁷⁾ およびフマル酸第一鉄⁸⁾ などについては既に報告されているが、クエン酸第一鉄ナトリウム (sodium ferrous citrate; SFC) については報告がない。

そこで、ニューキノロン系抗菌剤シプロフロキサシン (CPFX) の消化管吸収におよぼす SFC の影響について検討した。また、テトラサイクリン系抗生剤の場合、アスコルビン酸を併用することにより鉄イオンとのキレート生成を抑制できることが知られているが⁹⁾、同様のことが CPFX についても起こるかどうか検討した。

実 験 の 部

健康成人男性 2 名 (年齢 30 歳体重 63kg, 年齢 32 歳体重 63kg) および女性 1 名 (年齢 40 歳体重 41kg) に、服用当日の朝食は摂らせず午前 9 時に、CPFX600mg (シプロキサ 100mg 錠: バイエ

ル) と SFC100mg (フェロミア 50mg 錠: エーザイ) を同時服用させ、服用後 0.33(20分), 0.67(40分), 1, 1.5, 2, 4, 6 および 8 時間後に採血し、血清を分離し、測定時まで -20°C で保存した。CPFX 600mg 単独服用 (コントロール) の場合も同様にして行った。各々の服用実験は 7 日の間隔をおいた。

CPFX の血清中濃度は検定菌として *E. coli* Kp を、測定用培地に Heart infusion agar を用いる Agar well 法により測定した¹⁰⁾。この方法による CPFX の測定限界は $0.02\mu\text{g/ml}$ であった。

CPFX の薬物動態値は、1-コンパートメントモデルを適用し、山岡らの MULTI による非線形最小二乗法¹¹⁾ とモーメント解析¹²⁾ により求めた。

有意差検定は一元配置分散分析を行い、Fisher's pairing t-test により、 $p < 0.05$ を有意とした。

また、健康成人男性 2 名 (A: 年齢 30 歳体重 63kg, B: 年齢 32 歳体重 63kg) に、同様にして、CPFX 600mg, SFC 100mg およびアスコルビン酸 1500mg (ハイシー顆粒: 武田) を同時服用させ、以下、同時にして行った。

Fig. 1. クエン酸第一鉄ナトリウム (SFC) 併用時のシプロフロキサシン (CPFX) 血清中濃度 (平均 ± SD, n=3)

なお、本実験は、被験者に実験開始にあたって本実験の目的、意義および実験方法について説明し、十分理解のうえ行った。

結 果

SFC 併用時の CPFXX の血清中濃度の経時変化を Fig. 1 に、薬物動態値を Table 1 に示す。CPFXX は SFC と併用すると、最高血清中濃度 C_{max} は $3.96 \pm 1.30 \mu\text{g/ml}$ (単独) から $1.36 \pm 1.00 \mu\text{g/ml}$ (SFC 併用) に、薬物血清中濃度曲線下面積 AUC は CPFXX 単独時の $33.1 \pm 15.0\%$ に、各々、有意に低下した ($p < 0.05$)。

次に、SFC およびアスコルビン酸併用時の CPFXX の血清中濃度の経時変化を Fig. 2 および 3

に、薬物動態値を Table 2 および 3 に示す。CPFXX と鉄イオンとのキレート生成を抑制する目的でアスコルビン酸を用いたところ、CPFXX の C_{max} は、被験者 A においては 0.91 (SFC 併用) から 0.87 (SFC, アスコルビン酸併用) に多少減少したがあまり変化はなく、被験者 B においては 0.41 (SFC 併用) から $0.71 \mu\text{g/ml}$ (SFC, アスコルビン酸併用) に増加した。AUC は、被験者 A においては 4.37 (SFC 併用) から 5.23 (SFC, アスコルビン酸併用) に、被験者 B においては 3.50 (SFC 併用) から $5.39 \mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$ (SFC, アスコルビン酸併用) に、各々増加した。しかしながら、CPFXX 単独時と比較すると、AUC は被験者 A および B において各々 33.3% および 27.7%

Table 1. シプロフロキサシン (CPFXX) 単独時およびクエン酸第一鉄ナトリウム (SFC) 併用時の CPFXX の薬物動態値 (平均 $\pm$ SD, $n=3$)

	C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	t_{max} (hr)	$AUC_{0 \rightarrow \infty}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$)	$t_{1/2}$ (hr)
CPFXX 単独	3.96 ± 1.30	1.17 ± 0.25	19.36 ± 2.92	2.86 ± 0.63
CPFXX + SFC	$1.36 \pm 1.00^*$	0.83 ± 0.25	$6.71 \pm 3.94^*$	2.43 ± 0.25

* $p < 0.05$ (Fisher's pairing t-test)

Fig. 2. クエン酸第一鉄ナトリウム (SFC) 併用時および SFC, アスコルビン酸併用時のシプロフロキサシン (CPFXX) 血清中濃度 (被験者, 男性 A)

Fig. 3. クエン酸第一鉄ナトリウム (SFC) 併用時および SFC, アスコルビン酸併用時のシプロフロキサシン (CPFX) 血清中濃度(被験者, 男性B)

Table 2. シプロフロキサシン (CPFX) 単独時, クエン酸第一鉄ナトリウム (SFC) 併用時および SFC, アスコルビン酸併用時の CPFX の薬物動態値 (被検者, 男性A)

	C _{max} (μg/ml)	t _{max} (hr)	AUC _{0→∞} (μg・hr/ml)	t _{1/2} (hr)
CPFX単独	3.01	0.95	15.72	3.30
CPFX + SFC	0.91	0.67	4.37	2.60
CPFX + SFC + アスコルビン酸	0.87	0.98	5.23	2.76

Table 3. シプロフロキサシン (CPFX) 単独時, クエン酸第一鉄ナトリウム (SFC) 併用時および SFC, アスコルビン酸併用時の CPFX の薬物動態値 (被検者, 男性B)

	C _{max} (μg/ml)	t _{max} (hr)	AUC _{0→∞} (μg・hr/ml)	t _{1/2} (hr)
CPFX単独	4.03	1.52	19.49	2.41
CPFX + SFC	0.42	0.64	3.50	2.62
CPFX + SFC + アスコルビン酸	0.72	1.07	5.39	5.29

であり、バイオアベイラビリティを大きく改善させることはできなかった。

考 察

CPFX は SFC と同時併用すると、CPFX 単独時と比較して、最高血清中濃度 C_{max} は 34.3% に、薬物血清中濃度曲線下面積 AUC は 33.1% に低下し、SFC により著明に吸収が抑制されることがわかった (Fig. 1, Table 1). 硫酸第一鉄⁷⁾, グルコン酸第一鉄⁷⁾ あるいはフマル酸第一鉄⁸⁾ と併用した報告では、AUC は各々 54%, 33% あるいは 30% に減少し、 C_{max} は各々 63%, 43% あるいは 29% に減少したとある。したがって、SFC による CPFX の吸収におよぼす影響は、フマル酸第一鉄により得られた結果とはほぼ同程度であった。鉄剤併用による CPFX 吸収抑制のメカニズムは、CPFX と鉄イオンとの難吸収性キレートの生成によるものと思われる。

ニューキノロン剤は、2 価または 3 価の金属カチオンとキレートを生ずるが、これは 4 位のケトン基と 3 位のカルボキシル基の間で形成するものと考えられている¹³⁻¹⁵⁾。Kara らの報告によると、 Fe^{2+} は消化管内で Fe^{3+} に酸化され、 Fe^{3+} の配位数は 6 であるから、 Fe^{3+} 1 個に対して CPFX は最大 3 分子結合するとしている⁷⁾。

アスコルビン酸は CPFX と鉄イオンとのキレート生成を抑制し、CPFX のバイオアベイラビリティを改善する目的で併用した。アスコルビン酸は還元作用の他に金属とのキレート生成能を有し¹⁶⁾、この 2 つの性質により CPFX と鉄イオンとのキレート生成を抑制することができるのではないかと考えた。すなわち、鉄キレートの安定度定数は Fe^{2+} よりも Fe^{3+} が大きい傾向にあり¹⁷⁾、アスコルビン酸の還元作用により Fe^{2+} から Fe^{3+} への酸化を抑制し、そのキレート生成能により Fe^{2+} -CPFX キレートの生成を抑制するというものである。しかしながら、アスコルビン酸を同時服用しても、CPFX のバイオアベイラビリティはあまり改善しなかった。このことは、SFC の水溶液に CPFX を添加すると溶液がオレンジ色に変色し、さらにエチレンジアミン四酢酸 (EDTA)

を添加すると色が消えるが、アスコルビン酸では色が消えないという事実から、次のように推察される。

SFC はキレートであり、 Fe^{2+} -クエン酸のキレート安定度定数 ($\log K_1$) は 0.5 (pH 4, 25°C) である¹⁷⁾。 Fe^{2+} -CPFX の安定度定数は Okabayashi らの報告では、ニューキノロン薬と結合する金属が同じであれば、置換基の影響はあまりなくニューキノロン薬の種類によらずほぼ一定の値であるとしており¹⁸⁾、 Fe^{2+} -Lomefloxacin の安定度定数から、その値 ($\log K_1$) はおよそ 3.8 であろうと予想される。SFC の水溶液に CPFX を添加すると溶液がオレンジ色に変色するのは Fe^{2+} -CPFX を生成したものと思われ、これは Fe^{2+} -CPFX の安定度定数が Fe^{2+} -クエン酸のそれよりも大きいことによるものである。また、オレンジ色の水溶液に EDTA を添加すると色が消えるのは、 Fe^{2+} -EDTA の安定度定数 ($\log K_1$) が 4.6 (pH 4, 25°C) であり¹⁷⁾、 Fe^{2+} -CPFX のそれよりも大きいから、 Fe^{2+} -EDTA を生成したと解することができる。 Fe^{2+} -アスコルビン酸の安定度定数は Fe^{2+} -CPFX のそれよりも小さいため、オレンジ色の水溶液にアスコルビン酸を添加しても色が消えないものと思われる。すなわち、アスコルビン酸によって Fe^{2+} から Fe^{3+} への酸化を抑制したとしても、 Fe^{2+} -CPFX の安定度が Fe^{2+} -アスコルビン酸のそれよりも大きく、アスコルビン酸では Fe^{2+} -CPFX の生成を抑制できない。以上のように推察される。

Watson らによると⁶⁾、CPFX 服用 2 時間後に制酸剤を服用あるいは制酸剤服用 6 時間後に CPFX を服用した場合には、バイオアベイラビリティには影響がないとしており、川上らにより各種ニューキノロン剤と制酸剤併用時の相互作用回避法については詳細に検討されている¹⁹⁾。しかしながら、第一鉄塩併用時の投与間隔に関する方法論は未だ確立されていない¹⁹⁾。添付文書によると、SFC の服用回数は 1 日 1～2 回でよく、(A) には CPFX を 1 日 2 回、SFC を 1 日 2 回服用、(B) には CPFX を 1 日 3 回、SFC を 1 日 2 回服用の場合の投与法の例を示す (Fig. 4)。(A) に

Fig. 4. シプロフロキサシン (CPFX) とクエン酸第一鉄ナトリウム (SFC) の投与法

(A) CPFX を1日2回, SFC を1日2回服用する場合

(B) CPFX を1日3回, SFC を1日2回服用する場合

において, Watson らの報告により午前8時に服用した CPFX は2時間後の午前10時に服用する SFC によっては影響されない。ここで CPFX が9時間前に服用した SFC に影響されるかどうかであるが, SFC は徐放剤ではなく, 川上らの報告では9時間前に服用した制酸剤の影響はないとしており, この場合は特に問題はないと思われる。(B)において, 5時間前に服用した未吸収の SFC がどれだけの影響をおよぼすのが問題である。SFC の最高血中濃度到達時間は3.9時間(ヒト), 吸収率はおおよそ60%(ラット)であり²⁰⁾, Watson らによる制酸剤の例では, 4時間前に服用した場合, CPFX のバイオアベイラビリティは70%, 6時間前に服用した場合には影響がないとしており⁶⁾, これらの知見により, 5時間前に服用した SFC の影響はかなり低下しているものと思われる。

引用文献

- 1) 平井嗣郎他, 薬学雑誌, 109, 119-126 (1989).
- 2) 堀 誠治他, *Chemotherapy*, 36 (S-9), 116-120 (1988).
- 3) Wijnands WJA, Vree TB, *J. Antimicrob. Chemother.*, 22(suppl C), 109-114 (1988).
- 4) Wijnands, W.J., et al., *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 22, 677-683 (1986).
- 5) Hoffken G, Borner K, Glatzel PD, et al., *Eur. J. Clin. Microbiol.*, 4, 345-348 (1985).
- 6) Nix DE, Watson WA, et al., *Clin. Pharmacol. Ther.*, 46, 700-705 (1989).
- 7) M. Kara, et al., *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 31, 257-261 (1991).
- 8) J.R.B.J. Brouwers, et al., *Pharmaceutisch Weekblad Scientific edition.*, 12(5), 182-183 (1990).
- 9) 石橋丸鷹, “図説薬物の相互作用”, 第一版, 南山堂, 東京, 1976, p.4.
- 10) 芦原義久, 湯木士朗他, *Chemotherapy*, 33(S7), 76-80 (1985).
- 11) 山岡 清, 谷川原祐介, “マイコンによる薬物速度論入門”, 南江堂, 東京, 1988, pp.159-178.
- 12) 山岡 清, 谷川原祐介, “マイコンによる薬物速度論入門”, 南江堂, 東京, 1988, pp.113-139.
- 13) Timmers K, Sternglanz R, *Bioinorg. Chem.*, 9, 145-155 (1978).
- 14) Polk RE, *Am. J. Med.*, 87(suppl 5A) 76S-81S (1989).
- 15) Issopoulous PB, *Analyst.*, 114, 627-630 (1989).
- 16) J.M. Hopping, W.S. Ruliffson, *Am. J. Physiol.*, 210, 1316 (1966).
- 17) 上野景平, “キレート滴定”, 南江堂, 東京, 1989, pp.219-224.

-
- 18) Y. Okabayashi, et al., *Chem. Pharm. Bull.*,
40, 692-696 (1992). 20) フェロミアインタビューフォーム, エーザイ株式
会社.
- 19) 川上 他, 病院薬学, 18, 1-21 (1992).