

ラットにおけるプロドラッグとしてのレボフロキサシンの  
シラキシルエステルの経口投与後のレボフロキサシンの  
バイオアベイラビリティに対するアルミニウムイオンの影響

新町圭央\*、高橋結衣\*、金氏優花\*、河村里華\*、小濱邦彦\*\*、稗田雄三\*、  
五郎丸剛\*、江藤精二\*、村上照夫\*\*\*、前田頼伸\*

*Pharmazie*, 75(11):554-558.( 2020)

**Effect of aluminium ion on bioavailability of levofloxacin following oral administration of  
cilexetil ester of levofloxacin as prodrug in rats**

K Shinmachi , Y Takahashi , Y Kaneuji , R Kawamura , K Kohama , Y Hieda , T Goromaru ,  
S Eto , T Murakami , Y Maeda

**ABSTRACT** A prodrug of levofloxacin (LVFX), cilexetil ester of LVFX (LVFX-CLX), was synthesized to examine whether the prodrug can avoid chelate formation with metal cations in the gastrointestinal tract. LVFX-CLX exhibited a 10-times higher partition coefficient than LVFX. In vitro, LVFX was precipitated by 76.1% in the presence of a 10-times higher concentration of aluminium chloride ( $Al^{3+}$ ), but LVFX-CLX was not. LVFX-CLX was rapidly hydrolyzed enzymatically by rat plasma, intestinal mucosal and liver homogenates at 37 °C, but not by pancreatic enzymes and luminal fluid. The minimum inhibitory concentration values of LVFX-CLX against *S. aureus*, *E. coli* and *P. aeruginosa* were far higher than that of LVFX. In rats, area under the plasma concentration-time curve from zero to 4 h (AUC0-4h) of LVFX after oral administration of LVFX-CLX was 1.34-fold higher than that after LVFX, though it did not reach significance level. Co-administration of  $Al^{3+}$  with LVFX and LVFX-CLX in rats decreased AUC0-4h of plasma LVFX by 75% and 60%, respectively, however, the AUC0-4h of plasma LVFX after co-administration of LVFX-CLX and  $Al^{3+}$  was 2.2-times higher than that after co-administration of LVFX and  $Al^{3+}$ . These results suggested that the use of LVFX-CLX may reduce the modulation of intestinal microflora caused by LVFX and the suppressive effect of  $Al^{3+}$  on intestinal absorption of LVFX.

**抄録** レボフロキサシン(LVFX)のプロドラッグ、LVFX(LVFX-CLX)のシレキシルエステルを合成し、プロドラッグが胃腸管の金属カチオンでキレート形成を回避できるかどうかを調べた。LVFX-CLXはLVFXよりも10倍高い分配係数を示した。キレート形成能では、塩化アルミニウムの10倍高い濃度の存在下でLVFXが76.1%沈殿したがLVFX-CLXはしなかった。ラットの血漿、腸管粘膜、肝臓ホモジネートによって 37 ° C で酵素的に急速に加水分解されたが、膵臓酵素や腸内用物による影響は無かった。ブドウ球菌、大腸菌および緑膿菌に対するLVFX-CLXの最小発育阻止濃度値は、LVFXのそれよりもはるかに高かった。ラットでは、血漿濃度時間曲線下面積が0-4時間(AUC0-4h)のLVFX-CLXの経口投与後のLVFXの有意水準に達しなかったが、LVFXの後のそれよりも1.34倍高かった。アルミニウムの併用で LVFX および LVFX-CLX ではAUC0-4hがそれぞれ75%と60%減少した。しかしLVFX-CLXとアルミニウムの併用後の血中LVFXは、LVFXとアルミニウム併用投与後より2.2倍高かった。これらの結果は、LVFX-CLXの使用がLVFXによって引き起こされる腸内細菌叢の調節およびLVFXの腸内吸収に関してアルミニウムイオンの抑制効果を減少させる可能性があることを示唆した。

\* Faculty of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, Fukuyama University

福山大学薬学部

\*\* Department of Pharmacy, Chugoku Rosai Hospital, Japan Organization of Occupational Health and Safety

独立行政法人 労働者健康安全機構 中国労災病院 薬剤部

\*\*\* Faculty of Pharmaceutical Sciences, Hiroshima International University

広島国際大学薬学部