

Balofloxacinに関する基礎的、臨床的検討

坂本光男・中澤 靖・進藤奈邦子・前澤浩美・吉川晃司・吉田正樹・

柴 孝也・酒井 紀

東京慈恵会医科大学第二内科*

齋藤 篤

東京慈恵会医科大学付属柏病院総合内科

新規経口用キノロン薬であるbalofloxacin (BLFX) について基礎的ならびに臨床的検討を行い、以下の成績を得た。

1. 水酸化アルミニウムゲル併用の影響：BLFX 200mg単独投与時の薬動学的パラメーターはCmax $1.95 \pm 0.39 \mu\text{g/ml}$, Tmax $1.75 \pm 0.51 \text{h}$, AUC $18.02 \pm 1.67 \mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ であった。ところが、水酸化アルミニウムゲル1000mgを同時併用したところ、Cmax $0.41 \pm 0.05 \mu\text{g/ml}$, Tmax $4.50 \pm 0.72 \text{h}$, AUC $6.09 \pm 0.61 \mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ となり、他のキノロン薬と同様に著明な吸収阻害がみられた。

2. シメチジン併用の影響：食後BLFXと同時にまたは1時間前にシメチジン200mgを併用しても、BLFXの体内動態に大きな変化は認められなかった。しかしながら、空腹時1時間前にシメチジンを併用すると、BLFXの吸収は顕著に阻害された。

3. プロベネシド併用の影響：プロベネシド1000mgをBLFXの服用2時間前に投与するとBLFXの累積尿中排泄率は $86 \pm 1.9\%$ から $51 \pm 4.4\%$ と低下し、 $T_{1/2}$ が 6.0 ± 0.5 時間から 9.6 ± 1.0 時間に延長した。本剤の腎排泄機序として尿管分泌の関与が示唆された。

4. 一般臨床試験：急性気管支炎1例、扁桃炎2例、肺炎4例(うちマイコプラズマ肺炎、クラミジア肺炎が各1例)の計7例に対してBLFX1回100mgから200mgを1日2回もしくは3回、3から14日間経口投与した。その結果、臨床効果は著効3例、有効4例で全例に症状改善が認められた。副作用は認められなかった。臨床検査値異常変動としてはGOT, GPTの軽度上昇が2例に発現した。

Key words : balofloxacin, 制酸剤, probenecid, cimetidine

Balofloxacin (BLFX) は中外製薬株式会社で創製され、中外製薬株式会社および日本チバガイギー株式会社により共同開発されているニューキノロン系の合成抗菌薬である。本剤はグラム陽性菌、グラム陰性菌、そして嫌気性菌にも幅広い抗菌スペクトルと抗菌力を有している¹⁾。特に、MRSA、肺炎球菌、クラミジア、マイコプラズマに対して優れた抗菌力を有する。本剤はキノリン環8位へメトキシ基が導入され光線照射に対して安定性を増し、7位の3-メチルアミノピペリジン基の導入はグラム陽性菌への抗菌力を増強している。本剤は第I相臨床試験の結果、吸収は良好で、血中濃度は用量依存的に増加し、半減期は約7~8時間で、ほぼ未変化体のまま尿中へ排泄される。投与48時間後までの累積尿中排泄率は70~80%に達することが確認されている²⁾。

今回、我々は本剤の吸収ならびに尿中排泄に及ぼす併用薬の影響を知る目的で、体内動態が水酸化アルミニウ

ムゲル、プロベネシド併用によって受ける影響を検討した。

また、最近にはニューキノロン薬と制酸剤の併用を避ける傾向にあり、代わってヒスタミンH₂レセプター拮抗剤が好んで用いられるようになっている。そこでシメチジン併用による本剤の体内動態についても検討した。

あわせて呼吸器感染症に対する臨床評価も試みたので、報告する。

I. 体内動態

1) 対象

本試験参加の志願者は東京慈恵会医科大学健康医学センター健康医学科において健康診断を実施し、血液一般、血液生化学検査等で肝、腎機能等が正常であることが確認され、担当医師が適格と判断した20歳台の成人男子12名である。全員が試験に先だって本剤の概要、試験の目的、方法等について説明を受け、試験参加の同意が

文書にて得られている (Table 1 および 2)。

2) 試験方法

本剤の吸収、排泄に及ぼす併用薬の影響を知る目的で血漿中濃度、尿中濃度および唾液中濃度をHPLC法で測定し、各薬剤併用時のそれと比較検討した。

i) 水酸化アルミニウムゲルおよびプロベネシド

投与前夜22時以後絶食下の被験者に本剤単独、または他剤との併用下にて服用した。各薬剤の服用は3ステップに分けて行ない、Table 1に示した同一被験者6名で実施した。各ステップの間隔は1週間とした。ステップ1として本剤200mgを水と共に服用させた。ステップ2として、プロベネシド1000mgを水と共に服用させ、その2時間後に本剤200mgを水とともに服用させた。さらに本剤服用30分後に500mgのプロベネシドを水と共に服用させた。ステップ3として、本剤200mgと水酸化アルミニウムゲル1000mgを同時に水とともに服用させた。

ii) シメチジン

本剤とシメチジンの併用は空腹時および食後で行なった。

① 空腹時

投与前夜22時以後絶食の被験者6名に本剤単独またはシメチジンとの併用下にて服用した。各薬剤の服用は2ステップに分けて行ない、Table 1に示した同一被験者6名で実施した。ステップ1として本剤200mgを水と共に服用させ、ステップ2として本剤200mg服用1時間前にシメチジン200mgをそれぞれ水と共に服用させた。ステップ2はステップ1の3週後に実施した。

② 食後

投与前夜は22時以後絶食とし、当日朝食を摂取後、本剤単独またはシメチジンを併用して服用した。服用は3ステップに分けて行ない、Table 2に示した同一被験者6名で実施した。ステップ1およびステップ2は本剤200mg単独もしくはシメチジン200mg同時投与を3名ずつクロスオーバー法にて、ステップ3では本剤200mg投与1時間前にシメチジン200mgをそれぞれ水と共に服用させた。各ステップの間隔は1週間とした。

以上それぞれの試験について、血漿中濃度は投与前、投与後0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 24時間の10点で各4mlずつヘパリン採血し、分離した血漿中濃度を測定した。尿中濃度は投与前、投与後0~2, 2~4, 4~6, 6~8, 8~12, 12~24時間の7点で蓄尿し、各時間尿について尿量を測定し、その約1mlを用いて尿中濃度を測定した。唾液濃度は投与前、投与後0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 24時間の10点で各1ml採取し、唾液中濃度を測定した。事前検査、投与前、投与後1, 2, 3, 4, 6, 8, および24時間に担当医師が問診を行ない、その所見を問診表に記入した。自、他覚症状については、採血時

に行ない記録した。空腹時の試験では投与前夜22時以降は絶食とし、食後の試験では当日朝全員が同じ内容の食事を摂った。プロベネシド、水酸化アルミニウムゲルおよびシメチジンの投与時間は本剤投与時間を基準とした。また試験期間中のアルコール性飲料、カフェイン含有飲料の摂取は禁止とし、禁煙とした。試験開始1週間前より試験終了までは他剤の使用を禁止した。ただし、他剤の併用については担当医師が認めた場合は許可することとしたが、その必要はなかった。BLFX濃度測定はHPLC法により、血漿、尿中および唾液中薬剤濃度を測定した。

これらの結果をもとに各薬動学的パラメーターを算出した。Cmax(最高血中濃度)、Tmax(最高血中濃度到達時間)は血漿中濃度推移より求めた。AUC (Area Under the Curve, 曲線下面積)は台形法にて算出した。また、血漿中BLFX濃度推移からみて本試験における本剤の動態は2-compartment modelに従うものとし、非線形最小二乗法を用いて以下の式にあてはめ、各パラメーターを算出した。

$$C = Ae^{-\alpha t} + Be^{-\beta t} - (A+B)e^{-k_{el}t}$$

これらのパラメーターを用いて α 相および β 相の半減期($T_{1/2}(\alpha)$, $T_{1/2}(\beta)$)を算出した。さらに本剤は腎排泄型であることが明らかとなっているため、24時間までに尿中に排泄された本剤の量とAUCの比より腎クリアランス(Cl_{ren})を求めた。

統計解析は本剤単独経口投与を対象とし、投与各時点での血漿中濃度、薬動学的パラメーター、尿中濃度、累積尿中排泄率についてpaired-t検定を行ない、 $p < 0.05$

Table 1. Summary of healthy male volunteers (fasting)

Volunteer no.	Age (yr)	Height (cm)	Weight (kg)
A	23	178.0	78.0
B	21	178.0	70.0
C	21	168.0	63.0
D	20	173.0	68.0
E	20	170.0	72.0
F	20	170.0	66.0
Mean	20.8	172.8	69.5
±SE	0.5	1.8	2.1

Table 2. Summary of healthy male volunteers (non-fasting)

Volunteer no.	Age (yr)	Height (cm)	Weight (kg)
H	22	173.0	71.7
I	22	171.2	71.0
J	20	160.0	55.1
K	21	170.2	61.2
L	20	170.0	63.4
M	20	173.2	67.2
Mean	20.8	169.6	64.9
±SE	0.4	2.0	2.6

を有意差ありとした。

3) 結果

i) 水酸化アルミニウムゲルおよびプロベネシド

本剤単独服用時、プロベネシド並びに水酸化アルミニウムゲル併用時の血漿中濃度をTable 3に、各々の薬剤の併用時と単独投与時の平均血漿中濃度推移を重ねあわせFig. 1, 2に示した。またこれら血漿中濃度より得られた薬物動力学のパラメーターをTable 4に示した。尿中濃度および尿中回収率をTable 5ならびにFig. 3, 4に示した。さらに血漿中並びに唾液中濃度推移を重ね合わせた結果をFig. 5に示した。

プロベネシド併用の場合では $T_{1/2}(\beta)$ の延長AUCの増加、累積尿中排泄率およびClrenの低下が認められた。水酸化アルミニウムゲル併用の場合では C_{max} の低下AUCおよび累積尿中排泄率の大きな減少が認められ、吸収阻害が示唆された。

ii) シメチジン

① 空腹時

本剤単独およびシメチジン併用時の血漿中濃度をTable 6に平均血漿中濃度推移をFig. 6に示した。またこれら血漿中濃度より求めた薬物動力学のパラメーターをTable 7に示した。尿中濃度および累積尿中排泄率を

Table 3. Plasma concentrations of balofloxacin after oral administration of 200 mg with and without probenecid or aluminium hydroxide gel

	Time after administration (h)								
	0.5	1	2	3	4	6	8	12	24
Balofloxacin alone	1.17±0.53	1.76±0.40	1.57±0.19	1.46±0.14	1.32±0.12	1.06±0.08	0.84±0.06	0.55±0.04	0.15±0.01
Balofloxacin + probenecid	0.26±0.08	1.56±0.30	1.43±0.17	1.42±0.20	1.28±0.15	1.15±0.11	0.96±0.08	0.72±0.07	0.32±0.02
Balofloxacin + Al(OH) ₃	0.12±0.04	0.20±0.05	0.26±0.06	0.29±0.03	0.35±0.03	0.36±0.06	0.30±0.04	0.20±0.03	0.09±0.01

Mean±SE

Table 4. Pharmacokinetic parameters of balofloxacin after oral administration of 200 mg with and without probenecid or aluminium hydroxide gel

	T_{max} (h)	C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	$T_{1/2}(\alpha)$ (h)	$T_{1/2}(\beta)$ (h)	AUC (0→∞) ($\mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$)	Clren (l/h)
Balofloxacin alone	1.75±0.51	1.95±0.39	0.73±0.18	6.00±0.49	18.02±1.67	9.99±1.03
Balofloxacin + probenecid	1.67±0.42	1.81±0.27	0.84±0.41	9.95±0.83*	23.39±1.95*	4.39±0.28*
Balofloxacin + Al(OH) ₃	4.50±0.72*	0.41±0.05*	2.69±1.49	9.57±1.02*	6.09±0.61**	9.35±0.41

Mean±SE *: p<0.05, **: p<0.01

Table 5. Urinary excretion of balofloxacin after oral administration of 200 mg with and without probenecid or aluminium hydroxide gel

	Time (h)	Urine concentration ($\mu\text{g/ml}$)	Cumulative recovery (% of dose)
Balofloxacin alone	0~2	255.0±54.7	10.4±1.5
	2~4	245.2±60.1	25.4±2.8
	4~6	164.2±44.3	38.4±4.4
	6~8	175.6±36.7	48.9±5.0
	8~12	109.6±14.5	63.1±5.6
	12~24	72.6±24.6	86.1±1.9
Balofloxacin + probenecid	0~2	80.8±22.0	6.0±1.1
	2~4	76.7±14.3	15.4±1.8
	4~6	86.6±27.4	23.2±2.7
	6~8	78.9±25.9	29.3±3.2
	8~12	76.5±20.6	37.7±3.6
	12~24	32.0±4.2	51.1±4.4 (40.7%↓) ^a
Balofloxacin + Al(OH) ₃	0~2	47.9±9.3	2.5±0.6
	2~4	85.7±23.3	7.1±0.9
	4~6	93.5±23.0	11.7±1.1
	6~8	92.5±24.7	15.9±1.3
	8~12	70.4±22.4	20.6±2.2
	12~24	21.8±3.7	28.5±3.1 (66.9%↓)

Mean±SE

a: Numbers represent the reduction rate.

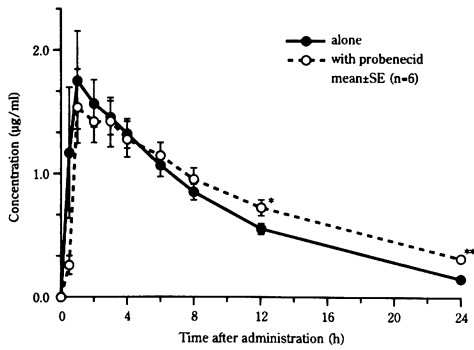


Fig. 1. Plasma concentrations of balofloxacin after oral administration of 200 mg with and without probenecid. *: $p < 0.05$ **: $p < 0.01$

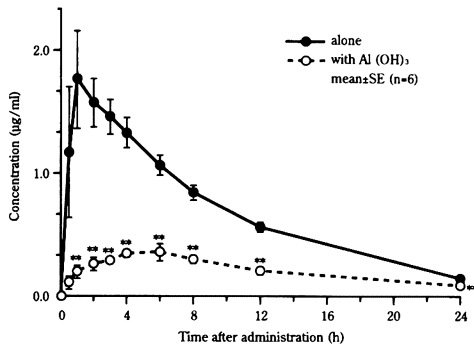


Fig. 2. Plasma concentrations of balofloxacin after oral administration of 200 mg with and without aluminium hydroxide gel. **: $p < 0.01$

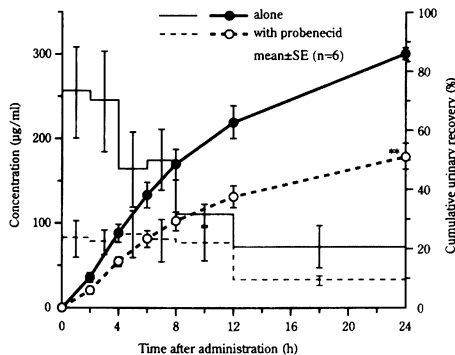


Fig. 3. Urinary excretion of balofloxacin after oral administration of 200 mg with and without probenecid. **: $p < 0.01$

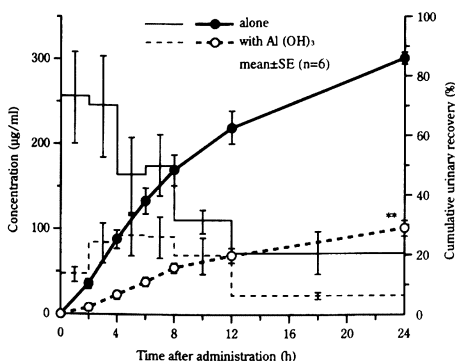


Fig. 4. Urinary excretion of balofloxacin after oral administration of 200 mg with and without aluminium hydroxide gel. **: $p < 0.01$

Table 8ならびにFig. 7に示した。さらに血漿中並びに唾液中濃度を重ね合わせた結果をFig. 8に示した。

シメチジン併用時には C_{max} , AUCおよび累積尿中排泄率の減少が認められ, 吸収阻害が示唆された。一方, $T_{1/2}(\beta)$ の延長, および Cl_{ren} の低下が認められ, 腎排泄挙動への影響も示唆された。

② 食後

本剤単独投与群, シメチジンを同時投与群または1時間前投与群の血漿中濃度をTable 9に3投与群の平均血漿中濃度をFig. 9に示した。また, これらより得られた薬動学的パラメーターをTable 10に示した。尿中濃度および累積尿中排泄率をTable 11並びにFig. 10に示した。さらに血漿中並びに唾液中濃度推移を重ね合わせた結果をFig. 11に示した。

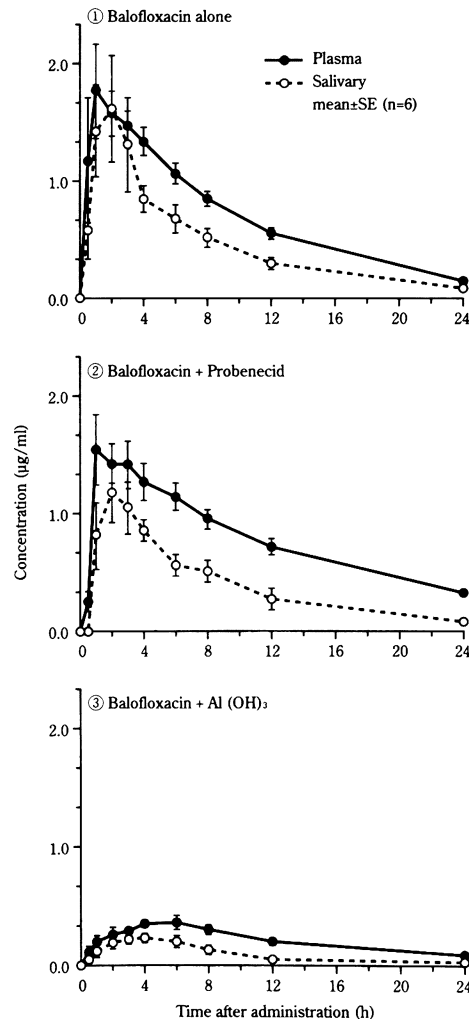


Fig. 5. Plasma and salivary concentrations of balofloxacin after oral administration of 200 mg.

Table 6. Plasma concentrations of balofloxacin after oral administration of 200 mg with and without cimetidine (fasting)

	Time after administration (h)									
	0.5	1	2	3	4	6	8	12	24	
Balofloxacin alone	1.17±0.53	1.76±0.40	1.57±0.19	1.46±0.14	1.32±0.12	1.06±0.08	0.84±0.06	0.55±0.04	0.15±0.01	
Balofloxacin+Cm (-1 h)	0.05±0.03**	0.31±0.06*	0.63±0.12*	0.68±0.13*	0.65±0.14*	0.54±0.09*	0.46±0.06*	0.33±0.04*	0.17±0.01	
Mean±SE	*: p<0.05, **: p<0.01									

Table 7. Pharmacokinetic parameters of balofloxacin after oral administration of 200 mg with and without cimetidine (fasting)

	T _{max} (h)	C _{max} (μg/ml)	T _{1/2} (α) (h)	T _{1/2} (β) (h)	AUC (0→∞) (μg·h/ml)	C _{12h} (l/h)
Balofloxacin alone	1.75±0.51	1.95±0.39	0.73±0.18	6.00±0.49	18.02±1.67	9.99±1.03
Balofloxacin + Cm (-1 h)	2.83±0.17	0.68±0.13*	1.27±0.62	12.73±2.26	11.42±1.07*	6.68±0.58*
Mean±SE	*: p<0.05					

Table 8. Urinary excretion of balofloxacin after oral administration of 200 mg with and without cimetidine (fasting)

	Time (h)	Urine concentration (μg/ml)	Cumulative recovery (% of dose)
Balofloxacin alone	0~2	255.0±54.7	10.4±1.5
	2~4	245.2±60.1	25.4±2.8
	4~6	164.2±44.3	38.4±4.4
	6~8	175.6±36.7	48.9±5.0
	8~12	109.6±14.5	63.1±5.6
	12~24	72.6±24.6	86.1±1.9
Balofloxacin + Cm (-1 h)	0~2	61.6±11.0	2.5±0.3
	2~4	110.5±55.9	8.5±1.7
	4~6	87.6±39.2	14.0±3.1
	6~8	71.5±24.9	17.9±3.9
	8~12	58.9±13.0	27.5±4.7
	12~24	31.1±5.2	38.6±5.7 (55.2%↓) ^a

Mean±SE

a: Numbers represent the reduction rate.

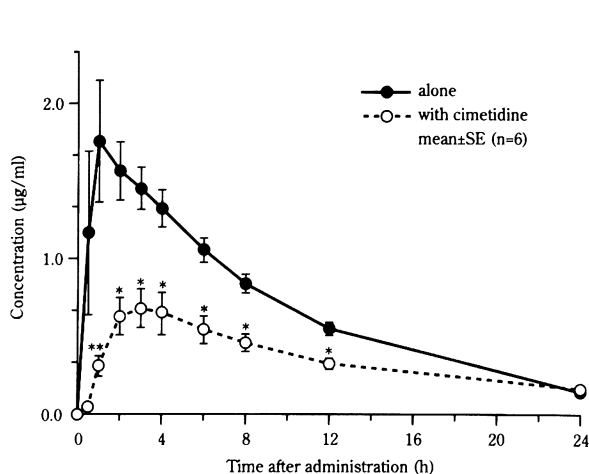


Fig. 6. Plasma concentrations of balofloxacin after oral administration of 200 mg with and without cimetidine. *: p<0.05 **: p<0.01

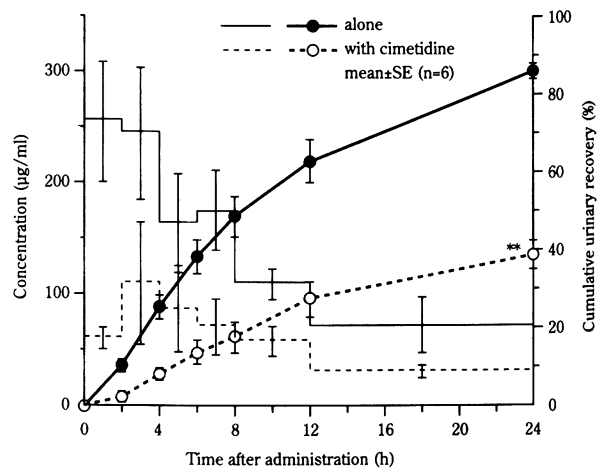


Fig. 7. Urinary excretion of balofloxacin after oral administration of 200 mg (fasting). **: p<0.01

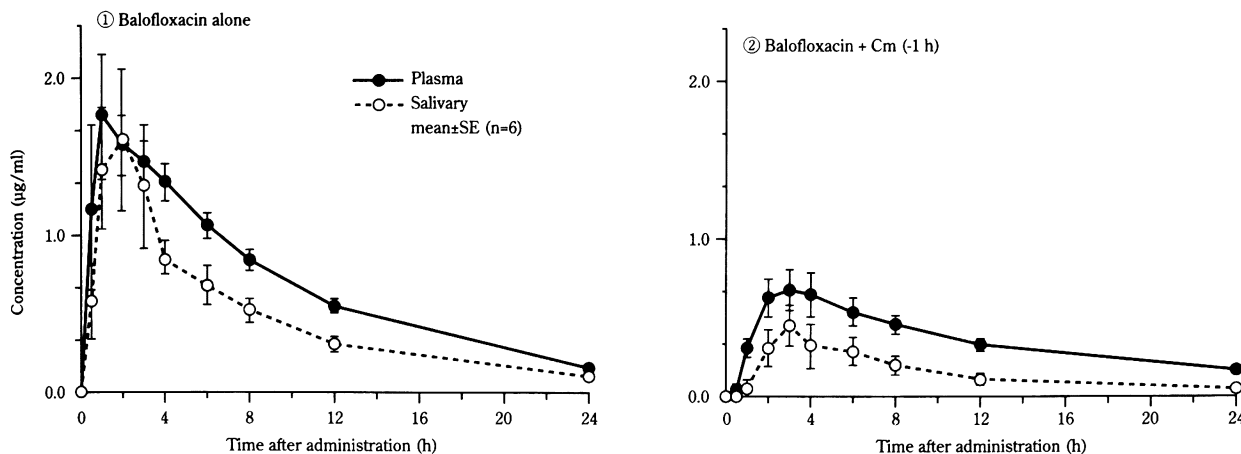


Fig. 8. Plasma and salivary concentrations of balofloxacin after oral administration of 200 mg (fasting).

Table 9. Plasma concentrations of balofloxacin after oral administration of 200 mg with and without cimetidine (non-fasting)

Volunteer No.	Time after administration (h)							
	1	2	3	4	6	8	12	24
Balofloxacin alone	1.01 ± 0.15	1.23 ± 0.10	0.99 ± 0.08	0.88 ± 0.06	0.66 ± 0.03	0.53 ± 0.04	0.36 ± 0.02	0.19 ± 0.01
Balofloxacin + Cm (Simultaneously)	0.80 ± 0.19	1.13 ± 0.05	1.04 ± 0.06	0.92 ± 0.03	0.74 ± 0.02	0.60 ± 0.02	0.41 ± 0.01	0.21 ± 0.00
Balofloxacin + Cm (-1 h)	1.09 ± 0.33	1.68 ± 0.34	1.18 ± 0.07	1.04 ± 0.07	0.80 ± 0.05	0.64 ± 0.06	0.42 ± 0.03	0.17 ± 0.01
Mean ± SE								

Table 10. Pharmacokinetic parameters of balofloxacin after oral administration of 200 mg with and without cimetidine (non-fasting)

	T_{max} (h)	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	$T_{1/2} (\alpha)$ (h)	$T_{1/2} (\beta)$ (h)	AUC (0 → ∞) ($\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{ml}$)	Clren (l/h)
Balofloxacin alone	1.50 ± 0.22	1.31 ± 0.07	1.33 ± 0.25	10.54 ± 1.23	15.03 ± 1.01	7.84 ± 0.76
Balofloxacin + Cm (Simultaneously)	1.67 ± 0.21	1.21 ± 0.07	2.31 ± 1.02	10.42 ± 0.93	15.92 ± 0.39	6.59 ± 0.26
Balofloxacin + Cm (-1 h)	1.67 ± 0.21	1.81 ± 0.36	1.16 ± 0.39	9.28 ± 1.08	15.79 ± 0.96	6.46 ± 0.37
Mean ± SE						

Table 11. Urinary excretion of balofloxacin after oral administration of 200 mg with and without cimetidine (non-fasting)

	Time (h)	Urine concentration ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	Cumulative recovery (% of dose)
Balofloxacin alone	0~2	92.3 ± 13.8	8.4 ± 1.1
	2~4	150.3 ± 28.9	20.2 ± 0.8
	4~6	128.2 ± 19.9	28.0 ± 0.6
	6~8	154.9 ± 23.5	33.7 ± 0.5
	8~12	88.8 ± 10.8	46.9 ± 4.6
	12~24	36.4 ± 3.5	57.4 ± 3.3
Balofloxacin + Cm (Simultaneously)	0~2	79.1 ± 18.3	6.6 ± 1.2
	2~4	114.1 ± 35.5	16.4 ± 1.1
	4~6	90.0 ± 21.0	24.1 ± 1.2
	6~8	100.1 ± 16.5	30.0 ± 1.1
	8~12	91.4 ± 10.4	39.9 ± 1.2
	12~24	37.9 ± 4.0	52.3 ± 1.8 (8.9%↓) ^a
Balofloxacin + Cm (-1 h)	0~2	102.0 ± 25.9	8.1 ± 1.2
	2~4	145.4 ± 23.4	18.2 ± 0.5
	4~6	110.5 ± 14.0	24.5 ± 1.6
	6~8	69.3 ± 8.4	30.7 ± 1.8
	8~12	83.1 ± 10.1	40.8 ± 2.1
	12~24	35.5 ± 3.4	52.0 ± 3.1 (9.4%↓) ^a

Mean ± SE

空腹時と異なり食後では、シメチジンを併用した場合は同時投与、1時間前投与のいずれにおいても薬動学的パラメーターは、単独投与時と比較して有意な差は認めなかった。

II. 臨床成績

1) 対象

対象は1991年11月から1992年10月までの間に東京慈恵会医科大学付属病院第二内科および東京慈恵会医科大学付属柏病院総合内科を受診した外来患者のなかで、同意の得られた呼吸器感染症患者7例である。症例の内訳は急性気管支炎1例、扁桃炎2例、肺炎4例(うちマイコプラズマ、クラミジアが各1例)であった。男性が4例、女性が3例で、年齢は23歳から64歳であった。

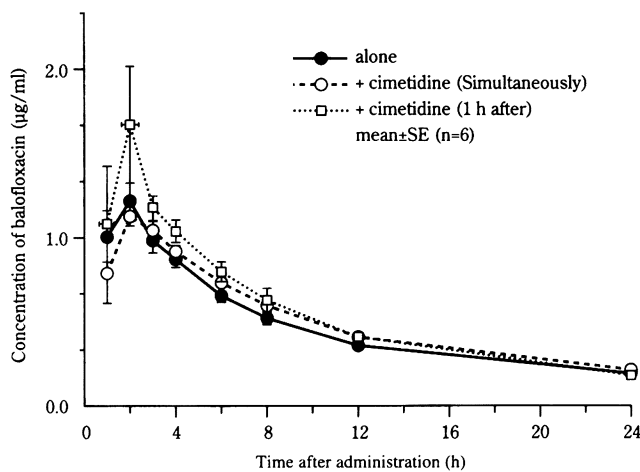


Fig. 9. Plasma concentrations of balofloxacin after oral administration of 200 mg with and without cimetidine (non-fasting).

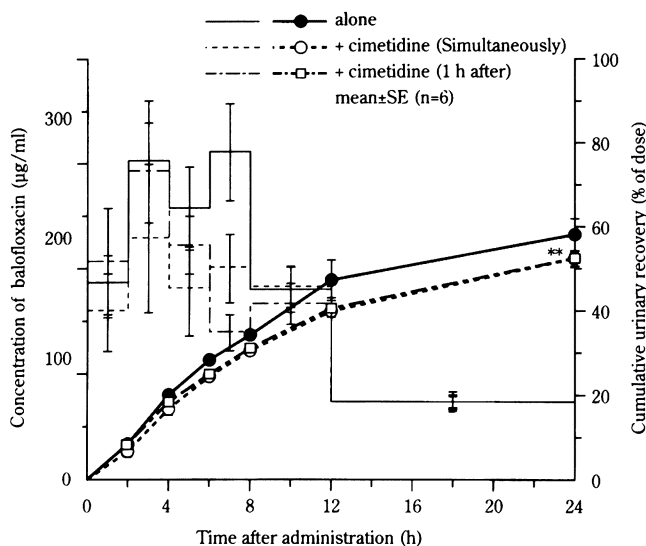


Fig. 10. Urinary excretion of balofloxacin after oral administration of 200 mg without cimetidine (non-fasting). **: $p < 0.01$

2) 試験方法

本剤1回100mgから200mgを1日2回もしくは3回服用させた。投与期間は7日から15日であった。

3) 結果

本剤の使用成績をTable 12に示した。臨床効果は自覚所見および臨床検査値の改善度より「著効」、「有効」、「やや有効」、「無効」の4段階もしくは「判定不能」のいずれかに判定した。臨床効果は7例中3例が著効、4例が有効であった。原因菌は確定しえず、細菌学的効果は不明

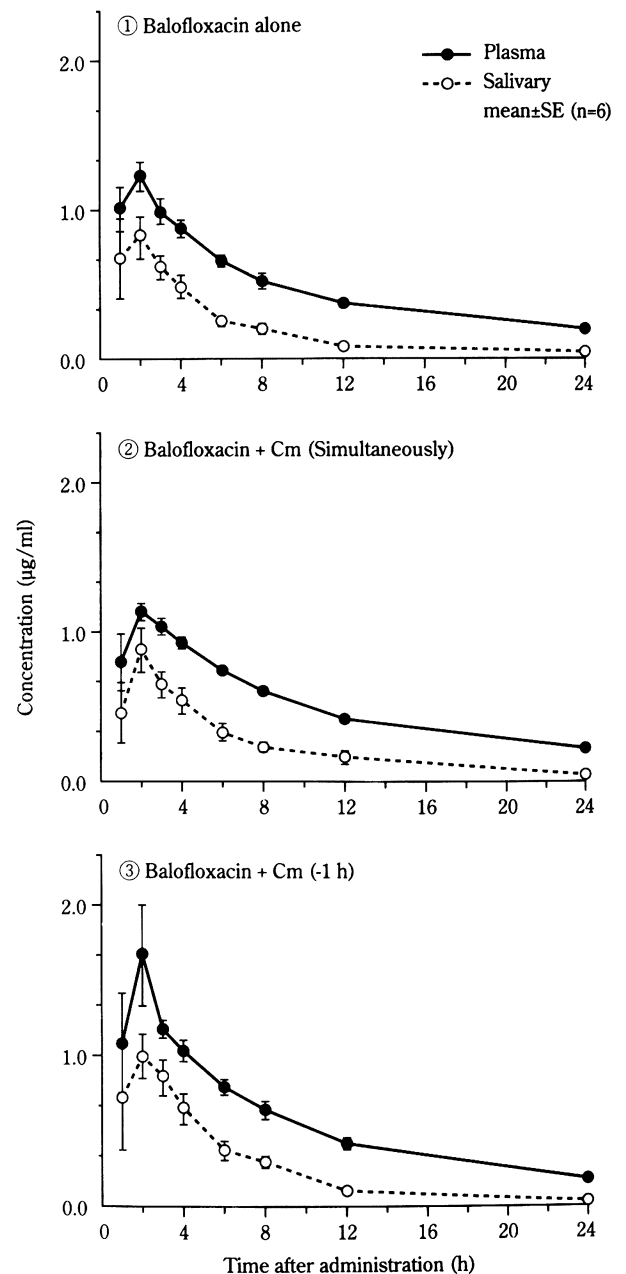


Fig. 11. Plasma and salivary concentrations of balofloxacin after oral administration of 200 mg without cimetidine (non-fasting).

であった。マイコプラズマおよびクラミジアは血中CF抗体価の上昇により診断した。本剤使用に伴う副作用は全例において認められなかった。投与前後の臨床検査値ではGOT, GPTの上昇(症例3でGOT 29→56, GPT 41→105, 症例4でGOT 32→106, GPT44→123)が2例に認められた。症例4では投与終了に伴い改善したが、症例3では投与終了1週間後でもGOT 44, GPT 98と投与前値の2倍近い値であった。しかし他の薬剤も併用しており、本剤によるものとは断定できなかった。

Ⅲ. 考 察

すでにニューキノロン系抗菌薬は十数種類が上市されているが、その広い抗菌スペクトルと強い抗菌力のため、尿路感染症をはじめ臨床の場で広く用いられている。一方、ニューキノロン薬は臨床上で種々の薬剤との併用が予想される。その中には副作用の発現や吸収阻害等の相互作用を示す可能性があり、他剤との相互作用について検討することは極めて重要である。

これまでに我々はニューキノロンをはじめとする抗菌薬の体内動態に及ぼす影響についてプロベネシド、金属イオンを含む制酸剤、ヒスタミン H_2 レセプター拮抗剤等の併用により、数々の検討を重ねてきた³⁻⁵⁾。本薬剤についても一連のプロトコールにのっとり、検討を行なった。

プロベネシドは尿酸を含めた有機酸の腎尿細管分泌および再吸収抑制剤であり、有機陰イオンに対する親和性により尿細管において他の薬剤の分泌を抑制する。この作用により、プロベネシドを併用した場合の体内動態を測定することにより腎排泄機序の類推が可能である。本剤とプロベネシド併用の場合では、 $T_{1/2}(\beta)$ の延長、AUCの増加、累積尿中排泄率およびClrenの低下が認められた。近位尿細管分泌を抑制するプロベネシドの併用によりClrenが低下したことより、本剤の腎排泄機序として尿細管分泌の関与が確認された。この結果はnorfloxacin (NFLX), lomefloxacin (LFLX), ciprofloxacin (CPFX)等のニューキノロン薬の場合と同様であった^{6,7)}。本剤は腎排泄型の薬剤であり、今後腎障害患者に使用する際には注意を要する。

水酸化アルミニウムゲルを併用した場合にはCmaxの低下、AUCおよび累積尿中排泄率の大きな減少がみられ、吸収阻害が示唆された。 $T_{1/2}(\beta)$ に延長が認められたが、Clrenには変化が認められなかったことより、吸収以外の動態に大きな影響はないと思われる。近年ニューキノロン薬の経口吸収が水酸化アルミニウム、水酸化マグネシウムを含む制酸剤との併用により低下することが報告されている^{4,8-11)}。その程度は薬剤によって異なり、一般にNFLXで大きく、sparfloxacin (SPFX)で少

Table 12. Clinical efficacy of balofloxacin treatment

Case no.	Age & Sex	Diagnosis	Balofloxacin treatment		Organisms isolated	WBC (/mm ³)	CRP	ESR (mm/h)	Efficacy		Adverse event
			mg × times × days	total dose (mg)					bacteriological	clinical	
1	56 F	acute bronchitis	200 × 3 × 12	7200	unable to specify	6600 ↓ 5700	0 ↓ 0.1	31 ↓ 23	unknown	good	(-)
2	25 M	tonsillitis	100 × 2 × 14	2800	unable to specify	12500 ↓ 7600	0.6 ↓ 0.2	23 ↓ 12	unknown	excellent	(-)
3	25 M	tonsillitis	100 × 2 × 7	1400	unable to specify	11900 ↓ 7200	12.7 ↓ not done	66 ↓ 27	unknown	good	GOT↑ (29→56→44) GPT↑ (41→105→98)
4	64 M	pneumonia	100 × 2 × 14	2800	M Ab: →4 Cold HA: 256→512	12400 ↓ 5200	13.4 ↓ 0.5	69 ↓ 40	unknown	excellent	GOT↑ (32→106→94→56) GPT↑ (44→123→102→56)
5	41 F	pneumonia	100 × 2 × 15	3000	unable to specify	11900 ↓ 5100	7.2 ↓ 0.1	106 ↓ 38	unknown	good	(-)
6	23 M	mycoplasma pneumonia	200 × 2 × 14	5600	M Ab: <32→256 Cold HA: <8→2048	11100 ↓ 6000	11.4 ↓ 0.3	56 ↓ 13	unknown	excellent	(-)
7	40 F	chlamydia pneumonia	200 × 2 × 14	5600	Ch Ab: →1024	6200 ↓ 4800	5.1 ↓ 0	87 ↓ 49	unknown	good	(-)

なく、LFLX, OFLX, temafloxacin (TMFX)はその中間に位置することが知られている⁴⁸⁻⁵¹⁾。本剤の場合単独投与時に比べてCmaxで80%減, Tmaxで160%増, AUCは66%減であり, LFLXと同等であった。このためニューキノロン薬に対する制酸剤の吸収阻害作用としては中間からやや強い部類に属すると考えられる。

この相互作用は金属イオンのアルミニウムやマグネシウムがキノロン剤と結合してキレートを生じ, 吸収が阻害されるためと考えられている⁹⁾。本試験では水酸化アルミニウムゲルと本剤の投与を同時に行なっているが, これは最も相互作用が強く出現すると考えられる。実際の臨床の場ではニューキノロン薬と制酸剤の同時服用は避ける傾向にある。過去の検討で制酸剤の服用時間をずらせば吸収抑制がおこらないことが明らかにされており¹¹⁾, 服用時間を工夫すれば無影響で使用することも可能である。

一方, シメチジンを併用した場合には, 空腹時1時間前に投与した場合にはCmaxの低下, AUCおよび累積尿中排泄率の減少が認められ, 吸収阻害が示唆された。また, $T_{1/2}(\beta)$ の延長およびClrenの低下が認められ, 腎排泄への影響も示唆された。それに対し, 食後にシメチジンを併用した場合は同時投与, 1時間前投与のいずれにおいても薬動学的パラメーターは単独投与時と有意な差は認められなかった。シメチジンは種々の薬剤との併用が検討されており, 吸収阻害, 代謝阻害, 腎排泄阻害等多くの相互作用に関する報告がある¹²⁾。しかしこれらの試験の大半は空腹時に行なわれており, 体内動態に食事の認められた例は報告されていない。今回空腹時と食後で差が認められた要因は, 空腹時のほうがシメチジン投与による胃内pHの変化が大きいかかわらず胃内容物排泄が促進していたため溶解せず, 十二指腸を通過してしまったことに起因すると考えられる。しかし今回の試験では空腹時と食後で被験者が異なるためにシメチジン吸収の個体差やそれに伴う胃内pHの差等の要因が加わっていた可能性もある。

またシメチジンは H_2 レセプター拮抗剤であると同時にカチオン輸送系の尿細管分泌を抑制することも知られており, 空腹時の $T_{1/2}(\beta)$ の延長, Clrenの低下およびAUCの増加等の変化は尿細管分泌阻害によるものと考えられる。

臨床試験については呼吸器感染症7例に使用し, すべて有効以上という高い成績を得た。これは本剤のグラム陽性菌から陰性菌, 嫌気性菌さらにはマイコプラズマやクラミジアといった広域な抗菌スペクトルが臨床にも反映しているものと思われた。今回の試験では原因菌と思われる細菌を検出しえず, 細菌学的効果は判定不能であ

ったが, 臨床効果より考えて細菌学的効果も高いものと推定される。副作用については特に認められなかったが, 臨床検査値の異常としてトランスアミナーゼの上昇を2例に認めた。しかし処置を必要とするほどではなく, 投与中止後改善傾向を示しており, 安全性については問題となるほどのものではないと思われた。

以上今回の検討により, BLFXは内科領域の諸感染症に対して有用な薬剤になるものと考えられた。

文 献

- 1) 熊澤浄一, 松本文夫: 第42回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム。Balofloxacin (Q-35), 福岡, 1994
- 2) 中島光好, 植松俊彦, 福地美保, 中野真子, 小菅和仁: Balofloxacinの臨床第I相試験 I. 単回経口投与。日化療会誌 43(S-5): 115~140, 1995
- 3) 柴 孝也: probenesidと臨床。化学療法と腎臓(上田 泰, 斎藤 篤編): 156~167, 東京医学社, 東京, 1992
- 4) Shiba K, et al: Effect of aluminum hydroxide, an antacid, on the pharmacokinetics of new quinolones in humans. 薬物動態 3: 37~42, 1988
- 5) Shiba K, et al: Effects of antacids, ferrous sulfate, and ranitidine on absorption of DR-3355 in humans. Antimicrob Agents Chemother 36: 2270~2274, 1992
- 6) Shimada J, et al: Mechanism of renal excretion of AM-715, a new quinolone carboxylic acid derivative, in rabbits, dogs, and humans. Antimicrob Agents Chemother 23: 1~7, 1983
- 7) 加地正伸, 他: NY-198に関する研究。Chemotherapy 36(S-2): 513~526, 1988
- 8) Campbell N R C, et al: Norfloxacin interaction with antacids and minerals. Br J Pharmac 33: 115~116, 1992
- 9) Polk R E, et al: Drug-drug interactions with ciprofloxacin and other fluoroquinolones. Am J Med 87(5A): 76~81, 1989
- 10) 嶋田甚五郎, 他: Sparfloxacinに関する基礎的, 臨床的研究。Chemotherapy 39(S-2): 256~264, 1991
- 11) 澤田康文, 他: 薬剤予測学入門一病院薬剤師と予測学(3)一。月刊薬事33: 83~93, 1991
- 12) Somogyi A, et al: Pharmacokinetic interactions of cimetidine. Clin Pharmacokinet 12: 321~366, 1987

Basic and clinical studies of balofloxacin

Mitsuo Sakamoto, Yasushi Nakazawa, Nahoko Shindo, Hiromi Maezawa, Kohji Yoshikawa,
Masaki Yoshida, Kohya Shiba and Osamu Sakai

The Second Department of Internal Medicine, The Jikei University School of Medicine
3-19-18 Nishi-Shinbashi, Minato-ku, Tokyo 105, Japan

Atsushi Saito

Department of Genral Internal Medicine, The Jikei University School of Medicine, Kashiwa Hospital

A new quinolone drug for oral use, balofloxacin (BLFX), was studied basically and clinically, with the following results:

1. Influence of combined use with aluminum hydroxide gel: The plasma maximum concentration (C_{max}), the time when the plasma concentration reached the maximum (T_{max}), and the area under the curve (AUC), which are pharmacodynamic parameters, were $1.95 \pm 0.39 \mu\text{g/ml}$, 1.75 ± 0.51 hours, and $18.0 \pm 21.67 \mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$, respectively, when BLFX was administered at a single dose of 200 mg. When aluminum hydroxide gel was administered at 1000 mg, simultaneously with BLFX, C_{max} was $0.41 \pm 0.05 \mu\text{g/ml}$, T_{max} 4.50 ± 0.72 hours, and AUC $6.09 \pm 0.61 \mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$. These results indicate marked inhibition of absorption, in a manner similar to that of other quinolone drugs.

2. Influence of combined use with cimetidine: When cimetidine was administered at a dose of 200 mg postprandially, simultaneously with BLFX or one hour before the administration of BLFX, the pharmacodynamics of BLFX were essentially unchanged. However, when cimetidine was administered with BLFX while fasting, one hour before administration, absorption of BLFX was markedly inhibited.

3. Influence of combined use of probenecid: When probenecid was administered at 1000 mg 2 hours before administration of BLFX, the cumulative urinary excretion rate of BLFX was decreased from $86 \pm 1.9\%$ to $51 \pm 4.4\%$, and the half time ($T_{1/2}$) was prolonged from 6.0 ± 0.5 hours to 9.6 ± 1.0 hours. These results suggest that urinary tubular excretion is involved in the mechanism of renal excretion of the drug.

4. General clinical tests: BLFX was orally administered to one patient with acute bronchitis, two with tonsillitis and four with pneumonia (one each with mycoplasma pneumonia and chlamydial pneumonia) at a dose of 100 mg or 200 mg, two or three times a day, for 3~14 days. The clinical efficacy was rated as excellent in three and effective in four. Thus, the symptoms improved in all seven patients. No side effects were observed. Slightly elevated GOT and GPT were observed in two patients as abnormal changes in clinical laboratory test values.