

経口用キノロン薬balofloxacinの胆汁中および胆嚢組織内移行

岡部紀正¹⁾・吉田和彦¹⁾・松本文夫²⁾・高橋孝行³⁾

神奈川県衛生看護専門学校付属病院*

外科¹⁾, 内科²⁾, 検査科³⁾

胆道疾患患者24名にbalofloxacin 200mgを単回経口投与し、経時的に血中、胆汁中ならびに胆嚢組織内濃度を測定した。最高血中濃度は投与1~4時間後に1 μ g/ml以上となり、高い例では2.6~3.0 μ g/mlに達した。これに比し、総胆管胆汁中濃度は投与6~8時間後に4~18 μ g/mlのplateauに達し、12時間後までほぼその濃度を持続した。胆嚢壁組織内濃度は血中濃度と同等かやや高い濃度が測定された。胆嚢胆汁中にはグルクロン酸抱合代謝物が3.8~90.0%存在し、腸肝循環の可能性が示唆された。

Key words : balofloxacin, キノロン薬, 胆汁中移行, 胆嚢組織内濃度, 胆道疾患

Balofloxacin (BLFX, 開発コードQ-35)は中外製薬株式会社研究所で創製し、日本チバガイギー社と共同で開発中の新規経口用キノロン薬である。キノリン環7位にピペリジン環を配しグラム陽性菌に対する抗菌力を増強^{1,2)}, また8位へのメトキシ基の導入で、従来のキノロン薬で問題とされていた光毒性を減じている^{3,4)}。本薬の経口吸収は良好で、血中濃度は速やかに高くなり、7~8時間の血中半減期を経て、主に未変化体のまま腎より排泄される⁵⁾。累積尿中排泄率は70~85%に達する。但し、実験動物を用いた薬物動態試験では本薬の胆汁中排泄の比率も高く、かつ腸肝循環の可能性が示唆されている⁶⁾。

そこで、今回我々は胆道疾患患者を対象に本薬の胆汁中ならびに胆道組織移行濃度を測定したので報告する。

対象は平成4年6月から翌年2月までに当科を受診した胆道疾患患者のうち、本治療参加に同意した24名(男性10名, 女性14名)であった(Table 1)。胆道疾患の内訳は総胆管結石3名, 胆嚢結石17名, 胆嚢ポリープ2名,

膵臓癌2名であった。年齢は23歳から84歳までに分布し、65歳以上高齢者は4名含まれた。

BLFXの100mgフィルムコート錠(Lot. no. S2D02)は中外製薬株式会社より提供された。被験者は術前に本剤200mgをコップ1杯の水と共に服用した。症例1~4は可能な限り一定時間毎に肘静脈血と留置T-tubeにより総胆管胆汁を採取した。また、症例5~24は胆嚢摘出終了時に血液、胆嚢胆汁ならびに胆嚢壁組織を採取した。なお、胆嚢摘出は開腹術8例および腹腔鏡下12例で実施した。

BLFXの濃度はHPLC法⁷⁾により測定した。また、グルクロン酸代謝物(G-form)は3N NaOH処理によりグルクロン酸を解離し、BLFX本体濃度として測定した⁷⁾。

Table 2に各被験者の血中濃度を示した。本剤200mg単回経口投与後の最高濃度到達時間(Tmax)は評価可能な症例17例中、1~2時間後の到達が11例、3~4時間後の到達が6例であった。最高血中濃度は、各時点を通して高くならない3症例(case no. 3, 5および17)を除くと、いずれも1 μ g/mlを越え、最高2.59 μ g/mlや3.01 μ g/mlに

Table 1-1. Background of patients receiving an oral dose of 200 mg

Case no.	Age Sex	BW (kg)	Diagnosis	Operation	GOT (U)	Al-P (IU/l)	Side effects	Laboratory abnormality
				Drainage	GPT (U)	T-Bil (mg/dl)		
1	72 M	55.5	choledocolithiasis	cholecystectomy	31	448	—	—
				T-tube (choledoch)	27	1.3		
2	62 F	40.0	choledocolithiasis	cholecystectomy	19	95	—	—
				T-tube (choledoch)	17	0.8		
3	39 M	65.0	choledocolithiasis	cholecystectomy	NT*	NT	—	NT
				T-tube (choledoch)				

NT: not tested

*〒235 横浜市磯子区汐見台1-6-5

Table 1-2. Background of patients receiving an oral dose of 200 mg

Case no.	Age Sex	BW (kg)	Diagnosis	Operation	GOT (U)	Al-P (IU/l)	Side effects	Laboratory abnormality
				Drainage	GPT (U)	T-Bil (mg/dl)		
4	84 F	58.0	pancreatic cancer	—	48	360	—	—
				T-tube (choledoch)	24	11.3		
5	73 M	48.0	pancreatic cancer	duodenectomy	114	1738	—	—
				—	159	6.8		
6	42 M	75.0	GB polyp	cholecystectomy	17	139	—	—
				—	32	0.5		
7	23 F	54.0	GB polyp	cholecystectomy	NT	NT	—	—
				—				
8	70 F	44.5	cholecystolithiasis	cholecystectomy	26	143	—	—
				—	23	0.9		
9	45 F	81.5	cholecystolithiasis	cholecystectomy	67	463	—	—
				—	124	0.9		
10	51 F	66.0	cholecystolithiasis	cholecystectomy	NT	NT	—	—
				—				
11	43 M	79.0	cholecystolithiasis	cholecystectomy	27	139	—	—
				—	59	1.1		
12	26 F	61.0	cholecystolithiasis	cholecystectomy	13	145	—	—
				—	10	0.5		
13	43 F	70.0	cholecystolithiasis	cholecystectomy	16	80	—	—
				—	25	0.8		
14	39 M	52.0	cholecystolithiasis	cholecystectomy	22	131	—	—
				—	51	1.1		
15	41 F	66.5	cholecystolithiasis	cholecystectomy	37	106	—	NT
				—	49	1.2		
16	42 F	44.5	cholecystolithiasis	cholecystectomy	23	71	—	—
				—	15	0.9		
17	40 F	60.0	cholecystolithiasis	cholecystectomy	15	117	—	—
				—	8	0.3		
18	60 F	50.0	cholecystolithiasis	cholecystectomy	14	139	—	—
				—	9	0.6		
19	36 M	69.5	cholecystolithiasis	cholecystectomy	17	127	—	—
				—	15	0.7		
20	41 F	47.0	cholecystolithiasis	cholecystectomy	16	104	—	—
				—	9	0.8		
21	63 M	53.0	cholecystolithiasis	cholecystectomy	NT	NT	—	—
				—				
22	39 M	65.0	cholecystolithiasis	cholecystectomy	15	193	—	—
				—	28	0.7		
23	52 F	40.0	cholecystolithiasis	cholecystectomy	14	122	—	—
				—	8	0.4		
24	52 M	66.0	cholecystolithiasis	cholecystectomy	NT	NT	—	—
				—				

GB: gallbladder NT: not tested

達する例 (case no. 15および18) もみられた。

Table 3にcase no. 1~4の血中, 総胆管胆汁中の未変化体濃度ならびにグルクロン酸抱合代謝物濃度を示し

た。Fig. 1はその濃度推移を図示したものである。最高血中濃度は投与3~4時間後にピークとなり, 以後漸減したが, 投与12時間後でも平均で0.63 μ g/ml残存した。

Table 2. Plasma concentration of balofloxacin after an oral administration of 200 mg (μ g/ml)

Case no.	Time after oral administration (h)															
	0	0.5	1	2	3	4	5	6	8	12						
1	—	—	0.12	1.54	<u>1.96</u>	1.52	1.15	0.88	0.57							
2	—	0.10	0.36	0.79	1.48	<u>1.75</u>	1.65	1.15	0.65							
3	—	—	—	0.13	0.24	<u>0.25</u>	0.25	0.25	0.18							
4	—	0.02	0.11	0.58	1.48	<u>1.62</u>	1.50	1.30	1.11							
5			0.24	<u>0.43</u>	0.36	0.32	0.26	0.24	0.18							
6			1.05		<u>1.31</u> (3:10)	0.86	0.62	0.47	0.33							
7							1.13 (4:30)									
8			0.95		1.27 (3:45)	<u>1.10</u>	1.02	0.92	1.05							
9			<u>1.95*</u>			1.22	0.84 (4:50)	1.03	0.56							
10			<u>1.43</u>	1.24	1.27 (2:42)	1.21	1.04	0.92	0.65							
11			<u>1.13</u>	0.85		0.81	0.75	0.63	0.31							
12			<u>1.10</u>	0.99	0.83 (2:30)	0.81	0.72	0.64	0.45							
13				<u>1.28</u>		1.19	1.04	0.65	0.41							
14			1.00	<u>1.67</u>		1.20	1.09 (4:30)	0.97	0.44							
15			<u>2.59</u>	2.29		1.77	1.21	0.96	0.51							
16			1.28	<u>1.54</u>		1.13 (3:30)	0.93	0.75	0.54							
17			<u>0.45</u>	0.21 (1:40)	0.24		0.15	0.11	0.07							
18			<u>3.01</u>	2.06	1.75		1.52	1.12 (7:00)	0.99 (9:40)	0.61 (13:00)						
19							1.03 (4:25)									
20							1.37									
21							1.18 (3:50)									
22							1.22									
23							0.86 (4:50)									
24							0.26 (4.45)									
n	0	2	15	1	14	1	8	2	18	8	16	1	16	1	15	1
Mean	0	0.06	1.12	0.21	1.12	0.83	1.23	1.20	1.08	0.96	0.88	1.12	0.70	0.99	0.53	0.61
\pm SE			0.22		0.18		0.22		0.11	0.13	0.11		0.08		0.07	

* Underlines represent the peak concentration in the same patient.

これに比し、胆汁中濃度は6~8時間後に平均9.70~11.45 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の最高濃度に達し、12時間後でもほぼその濃度を維持した。この胆汁中BLFXの16.0~30.5%はグルクロン酸抱合代謝物であった。

Table 4は胆嚢摘出時に採取された肘静脈血、胆嚢胆汁ならびに胆嚢壁組織におけるBLFXの測定濃度を示している。case no. 24は胆汁と胆嚢壁組織が得られなかったため集計から除いた。本検討においても数例を除き、胆汁中濃度が血中濃度の数倍~数十倍高く移行することが確認された。グルクロン酸抱合代謝物の割合は3.8~90.0%に分布した。胆嚢壁組織内濃度は血中濃度と同程度かやや高かった(0.2~4.1倍, Fig. 2)。

BLFXは主に腎より排泄される⁹⁾。その累積尿中排泄率は70~85%に達する。代謝物はグルクロン酸抱合物が約4%、ピペリジニル基3位の脱メチル物が0.4%程度生成される。従って、排泄物のほとんどは未変化体である。これらの代謝物は血中から検出されていない。

今回の我々の検討で、BLFXは胆汁中へも高くかつ持続的に排泄されることが明らかになった。その濃度は患

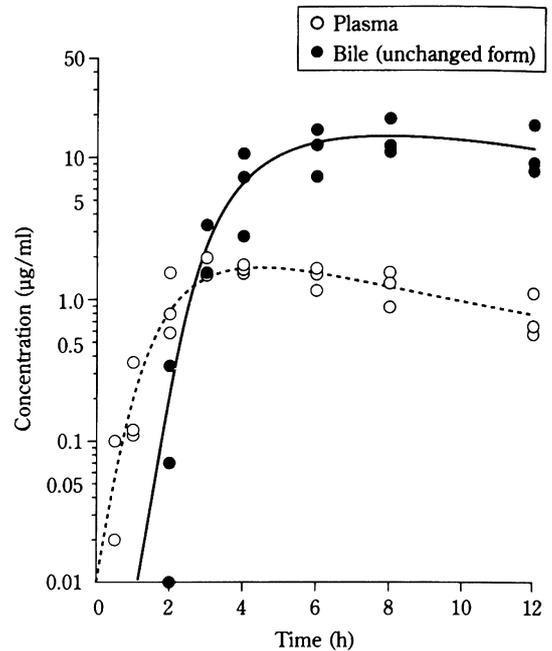


Fig. 1. Concentration of balofloxacin in bile and plasma after an oral administration of 200 mg (n=3).

Table 3. Concentrations of balofloxacin in choledochus bile and plasma after an oral administration of 200 mg ($\mu\text{g}/\text{ml}$)

Specimens	Case no.	Time after administration (h)								
		0	0.5	1	2	3	4	6	8	12
Plasma	1	—	—	0.12	1.54	<u>1.96*</u>	1.52	1.15	0.88	0.57
	2	—	0.10	0.36	0.79	1.48	<u>1.75</u>	1.65	1.55	0.65
	3	—	—	—	0.13	0.24	<u>0.25</u>	0.25	0.25	0.18
	4	—	0.02	0.11	0.58	1.48	<u>1.62</u>	1.50	1.30	1.11
	Mean \pm SE	0	0.06	0.20 0.08	0.76 0.29	1.29 0.37	1.29 0.35	1.14 0.31	1.00 0.28	0.63 0.19
Bile (unchanged)	1	—	—	—	0.07	1.54	10.59	<u>15.62</u>	10.92	8.10
	2	—	—	—	0.34	3.33	7.23	12.18	<u>18.78</u>	17.11
	3	—	—	—	—	0.14	0.61	3.68	<u>3.83</u>	3.35
	4	—	—	—	0.01	NT	2.78	7.31	<u>12.12</u>	9.23
	Mean \pm SE	0	0	0	0.14 0.10	1.67 0.92	5.30 2.24	9.70 2.63	11.45 3.06	9.45 2.85
Bile (G-form)	1	—	—	—	0.01 (14.3)**	0.10 (6.5)	1.35 (12.7)	<u>4.34</u> (27.8)	3.53 (32.3)	2.71 (33.5)
	2	—	—	—	0.06 (17.6)	1.33 (39.9)	3.84 (53.1)	7.14 (58.6)	9.29 (49.5)	<u>12.68</u> (74.1)
	3	—	—	—	—	0.04 (28.6)	0.16 (26.2)	0.34 (9.24)	<u>0.51</u> (13.3)	0.46 (13.7)
	4	—	—	—	—	NT	0.01 (0.4)	0.47 (6.4)	<u>1.36</u> (11.2)	0.06 (0.7)
	Mean \pm SE	0	0	0	0.04 0.03	0.49 0.42	1.34 0.89	3.07 1.64	3.67 1.98	3.98 2.96
Glucuronide form/ unchanged form ratio	(Mean \pm SE)				(16.0 1.7)	(25.0 9.8)	(23.0 11.4)	(25.5 12.0)	(26.6 9.0)	(30.5 16.0)

* Underlines represent the peak concentration in the same patient. NT: not tested

** Glucuronide form/unchanged form ratio (%)

者によって異なるものの、数 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ~100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ に達した。一般に膀胱では薬物の胆汁中排泄が阻害されるが、留置T-tube患者(症例4)では他とほとんど同様の濃度が測定された。一方、胆嚢壁内濃度も血中濃度と同等かやや高く移行することが確認された。この薬物濃度では多くの胆道感染症の起炎菌を除菌するに十分と考えられた。

グルクロン酸抱合代謝物の生成比(G/U濃度比)は総胆管胆汁で16.0~30.5%, 胆嚢胆汁で3.8~90.0%に分布したが個体差が大きく採取部位の差については明らかでなかった。一般に、キノロン薬は、キノロン環3位カルボニル基へのグルクロン酸抱合と、7位側鎖の分解を受けることが知られる⁸⁾。特に、既知キノロン薬の中ではsparfloxacin (SPFX)のグルクロン酸抱合代謝物の生成率が高いことが知られ、尿中へ排泄される本薬の60~70%はグルクロン酸抱合物とされる⁹⁾。BLFXの臨床第I相試験では投与量の70~80%が尿中へ排泄され、そのほとんどが未変化体のままであると報告されている。従って、SPFXのグルクロン酸抱合物、生成率に較べれば、BLFXの代謝物の存在比は極めて低いといえる。

グルクロン酸抱合は化学的に非常に不安定で、アルカリ処理で簡単に分解する。従って、胆道より腸腔へ排泄されたBLFXのグルクロン酸抱合代謝物は、腸内のアルカリ環境や腸内細菌のもつグルクロニダーゼの作用によってフリー体となり、再び腸壁より吸収される可能性がある。BLFXの比較的長い血中半減期は腸肝循環⁶⁾と関連するかもしれない。

以上、BLFXは高い濃度で胆汁中へ排泄されるため、胆道感染症に対する本剤の臨床効果が期待された。

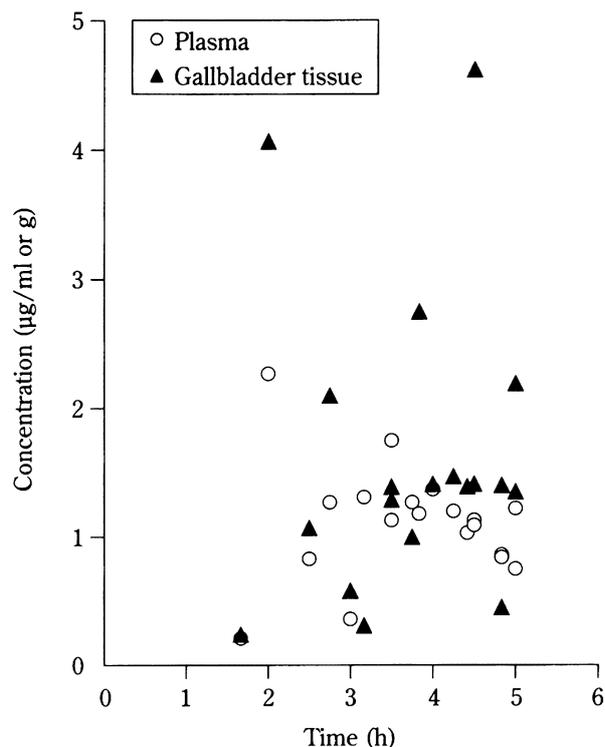


Fig. 2. Concentration of balofloxacin in the gallbladder tissue and plasma after an oral administration of 200 mg (n=19).

Table 4. Concentrations of balofloxacin in gallbladder bile, gallbladder tissue and plasma after an oral administration of 200 mg

Sampling time (h)	(Case no.)*	Concentration ($\mu\text{g}/\text{ml}$)			Gallbladder tissue ($\mu\text{g}/\text{g}$)
		Plasma	Bile		
			unchanged	G-form	
1:40	(17)	0.21	6.56	1.11 (14.5 %) ^a	0.24 (1.0) ^b
2:00	(15)	2.29	108.08	6.50 (5.7 %)	4.07 (1.8)
2:30	(12)	0.83	15.07	5.29 (14.7 %)	1.07 (1.3)
2:42	(10)	1.27	1.82	0.31 (14.6 %)	2.10 (1.7)
3:00	(5)	0.36	0.21	—	0.58 (1.6)
3:10	(6)	1.31	58.67	15.19 (20.3 %)	0.31 (0.2)
3:30	(18)	1.75	31.75	7.77 (24.5 %)	1.39 (0.8)
3:30	(16)	1.13	17.38	15.61 (90.0 %)	1.29 (1.1)
3:45	(8)	1.27	9.26	2.57 (21.7 %)	1.00 (0.8)
3:50	(21)	1.18	0.52	0.02 (3.8 %)	2.75 (2.3)
4:00	(20)	1.37	82.07	26.99 (24.7 %)	1.41 (1.2)
4:15	(13)	1.20	22.10	10.50 (32.2 %)	1.47 (1.3)
4:25	(19)	1.03	18.02	8.43 (31.9 %)	1.39 (1.3)
4:30	(7)	1.13	—	—	4.62 (4.1)
4:30	(14)	1.09	0.32	0.02 (6.3 %)	1.41 (1.3)
4:50	(9)	0.84	—	—	0.45 (0.5)
4:50	(23)	0.86	13.04	5.56 (29.9 %)	1.40 (1.6)
5:00	(11)	0.75	39.23	7.58 (16.2 %)	2.19 (2.9)
5:00	(22)	1.22	0.89	0.19 (21.3 %)	1.35 (1.1)

*: Case no. 24 was excepted.

^a: glucuronide form/unchanged form ratio (%)

^b: gallbladder tissue/plasma ratio

文 献

- 1) Ito T, Otsuki M, Nishino T: *In vitro* antibacterial activity of Q-35, a new fluoroquinolone. *Antimicrob Agents Chemother* 36: 1708~1714, 1992
- 2) Iwasaki H, Miyazaki S, Tsuji A, Yamaguchi K, Goto S: *In vitro* and *in vivo* antibacterial activities of Q-35, a novel fluoroquinolone. *Chemotherapy* 41: 100~112, 1995
- 3) Matsumoto M, Kojima K, Nagano H, Matsubara S, Yokota T: Photostability and biological activity of fluoroquinolones substituted at the 8 position after UV irradiation. *Antimicrob Agents Chemother* 36: 1715~1719, 1992
- 4) Marutani K, et al: Reduced phototoxicity of a fluoroquinolone antibacterial agent with a methoxy group at the 8 position in mice irradiated with long-wavelength UV light. *Antimicrob Agents Chemother* 37: 2217~2223, 1993
- 5) 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
- 6) 石谷雅樹, 中川俊人, 奥富常雄, 大久保一三, 岡崎 彬: 新規フルオロキノロン系抗菌薬balofloxacinの生体内動態—マウスおよびイヌにおける¹⁴C-balofloxacinの吸収および排泄。日化療会誌43(S-5):94~99, 1995
- 7) 寺尾公男, 宇津 恵, 西宮智子, 湯谷義人, 大澤康次, 羽田正利, 福島政文, 蒲池信一: 新規ニューキノロン系合成抗菌薬balofloxacinのHPLCを用いたヒト生体試料中の定量法。日化療会誌43(S-5):84~89, 1995
- 8) 松本文夫, 柴 孝也: キノロン薬の薬動力学。キノロン薬(上田泰他編), p. 107~120, ライフサイエンス, 東京, 1991
- 9) 谷村正信, 片岡信一, 藤田幸利: 泌尿器科領域におけるsparfloxacinの基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 39(S-4): 523~530, 1991

The excretion of an oral quinolone, balofloxacin, to bile

Norimasa Okabe¹⁾, Kazuhiko Yoshida¹⁾, Fumio Matsumoto²⁾ and Takayuki Takahashi³⁾

Department of Surgery¹⁾, Department of Internal Medicine²⁾ and Clinical Laboratory³⁾

Kanagawa Prefecture Midwives and Nurses Training School Hospital

1-6-5 Shiomidai, Isogo-ku, Yokohama 235, Japan

In 24 patients with biliary tract diseases, balofloxacin (BLFX) was orally administered at a single dose of 200 mg. The plasma concentration was 1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 1~4 hours after administration, 2.6~3.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$ being the maximum level. In contrast, the bile concentration reached a plateau of 4~18 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 6~8 hours after administration, and this level persisted until 12 hours after administration. The gallbladder tissue concentration of BLFX was equivalent to or slightly higher than the blood concentration (ratio: 0.2~4.1). The bile in gallbladder contained glucuronic acid conjugation metabolites at 3.8~90.0%, suggesting the possibility of enterohepatic circulation.