

Gatifloxacin のヒト髄液中移行の検討

川原元司・速見浩士・北川敏博・牧之瀬信一・山内大司

中目康彦・松下真治・内田洋介・後藤俊弘・大井好忠

鹿児島大学医学部泌尿器科学教室*

新しく開発されたフルオロキノロン系抗菌薬である gatifloxacin (GFLX) のヒト髄液中移行を検討した。腰椎麻酔を必要とした手術症例で中枢神経系疾患のない患者に、GFLX を投与した後、髄液及び血液を採取し、HPLC 法で測定した。

本薬剤 200mg 単回経口投与約 3 時間後の髄液中及び血清中濃度は、それぞれ 0.21 ± 0.16 , $1.67 \pm 0.43 \mu\text{g/mL}$ であり、髄液/血清濃度比は 0.11 ± 0.07 であった。

本薬剤 200mg を 1 日 2 回、3 日間連続経口投与した場合、最終投与約 3 時間後の髄液中及び血清中濃度は、それぞれ 0.82 ± 0.31 , $2.47 \pm 0.96 \mu\text{g/mL}$ であり、髄液/血清濃度比は 0.35 ± 0.10 であった。連続投与群の髄液/血清濃度比は、単回投与群の約 3 倍高値を示した。

本薬剤のヒト髄液中への移行性は、単回投与及び連続投与のいずれにおいても、他のフルオロキノロン系抗菌薬と同程度であった。安全性について特に問題は認められなかった。

Key words : gatifloxacin, ヒト髄液中移行, 体内動態

Gatifloxacin (GFLX) は、8 位にメトキシ基を有するフルオロキノロン系抗菌薬である。本薬剤は幅広い抗菌スペクトラムを有し、グラム陽性菌からグラム陰性菌、嫌気性菌、抗酸菌、レジオネラ属、マイコプラズマ属、クラミジア属等に対して強い抗菌力を示す^{1,3}。さらに基礎的検討から DNA gyrase に対する強い阻害作用¹、耐性変異株出現頻度の低下¹、高い光安定性と低毒性²等といった特徴が報告されている。また、動物において良好な組織移行性が認められ、ラットにおいては血中濃度の 1 割が脳脊髄液へ移行することが認められている⁴。

臨床試験においても、高い経口吸収性と良好な組織移行性が認められており、慢性気道感染症、肺炎、尿路感染症などに対して優れた有効性が示されている⁷。

フルオロキノロン系抗菌薬は、優れた化学療法剤として近年繁用されているが、既存のペニシリン系、セフェム系、アミノ配糖体系の抗生物質に比べ、中枢神経系の副作用発現が高率に認められている^{5,6}。本薬剤の臨床試験においても fleroxacin (FLRX) に比べ頻度は少ないが、めまい、不眠等の中枢神経系の副作用がみられており⁷、これら中枢神経系の副作用発現と髄液中への薬物移行の関係は明らかではないが、フルオロキノロン系抗菌薬でみられる副作用発現に対する考察を加えるため、本薬剤の単回投与及び連続投与时における髄液中及び血清中濃度を測定し、本薬剤の髄液中への移行性について検

討した。

I. 対象と方法

1996 年 2 月から 1997 年 3 月までの期間に、泌尿器科疾患のために腰椎麻酔下手術を必要とした鹿児島大学医学部附属病院の入院患者で、年齢が 20 歳以上、80 歳未満の中枢神経系疾患のない症例を対象とした。書面で治験参加の同意が得られた男性 12 例、女性 1 例の計 13 例で、平均年齢は 56.6 歳、平均体重は 60.1kg であった。GFLX が投与された症例の一覧を Table 1 に示した。腰椎麻酔下手術の適応となった疾患は、膀胱腫瘍が 5 例、膀胱腫瘍 (疑)、傍尿道膿瘍、左陰のう部外傷性血腫、膀胱血管腫、尿路結石症・前立腺肥大症、前立腺肥大症、会陰部腫瘍および尿道狭窄が各 1 例であった。それぞれ投与時間を設定し、腰椎麻酔時に通常は廃棄される髄液を採取し、直後に血清検体を得る目的で採血した。

実施計画書で禁止された併用療法を受けた症例や、検体の採取時間が大幅にずれたり、採取できなかった症例計 4 例は、体内動態の解析から除外した。解析した評価症例は男性 9 例で、平均年齢は 55.3 歳、平均体重は 59.6 kg であった。

1) 投与方法と投与量

症例は単回投与群と 3 日間連続投与群に群別した。GFLX の投与量は臨床での常用量と考えられる 1 回 200mg とし、

Table 1. Listing of Demographic Data and Patient Characteristics

[Single-dose group]

Patient No.	Pharmacokinetic analysis	Sex	Age (year)	Weight (kg)	Diagnosis	Concomitant drug	Operation/Treatment	Reason for exclusion
1	Included	Male	72	50.5	Bladder tumor	None	Transurethral bladder tumor resection	
2	Included	Male	68	61.4	Bladder tumor	None	Transurethral bladder tumor resection	
3	Included	Male	34	74.1	Paraurethral abscess	None	Removal of abscess	
4	Included	Male	42	55.2	Traumatic hematoma in the left scrotum	None	Removal of hematoma	
5	Included	Male	65	58	Bladder tumor	Myonal	Transurethral bladder tumor resection	

[Multiple-dose group]

Patient No.	Pharmacokinetic analysis	Sex	Age (year)	Weight (kg)	Diagnosis	Concomitant drug	Operation/Treatment	Reason for exclusion
6	Excluded	Female	63	54.6	Bladder angioma	None	Transurethral mass resection	Sampling delay from the given time.
7	Excluded	Male	75	59.7	Bladder stone/prostatic hypertrophy	None	Transurethral bladder lithotripsy	CSF and serum sampling could not be done.
8	Excluded	Male	29	82.6	Perineal tumor	Loxonine	Tumor resection	Failure of CSF sampling and violations related to concomitant drug or therapy.
9	Included	Male	55	62.3	Suspected bladder tumor	Thyradin-S Methycobal Selbex	Transurethral excisional biopsy	
10	Excluded	Male	71	48	Prostatic hypertrophy	Eviprostat Ferrum	Transurethral resection of prostate	Violations related to concomitant drug or therapy.
11	Included	Male	34	65.95	Urethral stenosis	None	Endoscopic urethral incision	
12	Included	Male	75	48.4	Bladder tumor	None	Transurethral bladder tumor resection	
13	Included	Male	53	60.4	Bladder tumor	None	Transurethral bladder tumor resection	

単回投与群では200mgを単回投与後約3時間目に腰椎穿刺し髄液を採取した。同時に採血し、血清を分離した後、直ちに-20℃以下に凍結保存した。3日間連続投与群では、手術の3日目の夕食後からGFLX200mgを1日2回(朝食後・夕食後)投与し、手術当日の最終投与後に単回投与群と同様に検体を採取し処理した。また、投与開始前(1週間以内)と投与終了後(3日以内)に臨床検査を実施した。

2) 薬物濃度の測定

GFLXの濃度測定は、杏林製薬株式会社研究センター(責任者:石田了三)において行った。

各検体の薬物濃度は、BSA-ODSカラムによるon-line除蛋白と、ODSカラムによる分離後に蛍光モニターで検出することにより測定した(カラムスイッチングHPLC法)¹⁰⁾。本法による検出限界は、髄液、血清ともに0.05 µg/mLであった。

II. 成 績

各評価症例の髄液中と血清中薬物濃度及び髄液/血清濃度比を Table 2 に示した。GFLX200mg 単回経口投与約3時間後の髄液中及び血清中濃度は、5例の平均で、それぞれ 0.21 ± 0.16 , $1.67 \pm 0.43 \mu\text{g/mL}$ であり、髄液/血清濃度比は 0.11 ± 0.07 であった。

また、GFLX 200mg を1日2回、3日間連続経口投与した場合、最終投与約3時間後の髄液中及び血清中濃度は、4例の平均で、それぞれ 0.82 ± 0.31 , $2.47 \pm 0.96 \mu\text{g/mL}$ であり、髄液/血清濃度比は 0.35 ± 0.10 であった。連続投与群の髄液/血清濃度比は、単回投与群に比べ約3倍高値を示した。なお、連続投与群で鉄剤（フマル酸第一鉄徐放：610mg/日 分2投与）を併用したため解析から除いた症例の髄液中及び血清中濃度は、最終投与約6時間後の検体採取で、それぞれ 0.79 , $1.96 \mu\text{g/mL}$ であり、髄液/血清濃度比は 0.40 であった。

安全性については特に問題は認められなかった。随伴症状では、3日間連続投与の1例で一過性のめまいがみられたが、GFLX 投与と「関係ないらしい」と考えられ、それ以外の症状は認められなかった。臨床検査値異常は、手術の影響によるものが多く、いずれもGFLX 投与と「関係ないらしい」と考えられた。

III. 考 察

GFLX のヒト髄液中移行性について、単回投与群5例と連続投与群4例の測定結果を基に検討した。

本薬剤200mg 単回経口投与約3時間後の髄液中濃度は $0.21 \pm 0.16 \mu\text{g/mL}$ であり、髄液/血清濃度比は 0.11 ± 0.07 であった。フルオロキノロン系抗菌剤の髄液中移行を比較検討するには、薬剤の血清中濃度と髄液中濃度の相関性から、単回投与群では髄液中濃度の実測値を用い、連続投与群では髄液/血清濃度比を用いる方が妥当であることが示されている⁶。GFLX と他のフルオロキノロン系抗菌薬の単回投与後の髄液中濃度を比較すると^{11,12}、各薬剤の髄液中濃度は FLRX, ofloxacin (OFLX), levofloxacin (LVFX), GFLX, sparfloxacin (SPFX), enoxacin (ENX), grepafloxacin (GPFX), ciprofloxacin (CPF), norfloxacin (NFLX) の順に高く、GFLX の髄液中移行性は、フルオロキノロン系抗菌薬の中では中間に位置すると考えられた。参考までに髄液/血清濃度比で比較すると、SPFX, FLRX, OFLX, GPFX に次ぐ高さであった。

一方、本薬剤200mg を1日2回、3日間連続経口投与した場合、最終投与約3時間後の髄液中濃度は $0.82 \pm 0.31 \mu\text{g/mL}$ であり、髄液/血清濃度比は 0.35 ± 0.10 であった。GFLX と他のフルオロキノロン系抗菌薬の連続投与後の髄液/血清濃度比を比較すると、SPFX, FLRX,

Table 2. Concentrations of Gatifloxacin in CSF and Serum, and CSF/Serum Ratio

[Single-dose group] Dosage: a single dose of 200mg

Patient No.	CSF Gatifloxacin level ($\mu\text{g/mL}$)	Serum Gatifloxacin level ($\mu\text{g/mL}$)	CSF/Serum Ratio
1	0.45	2.13	0.21
2	0.20	1.81	0.11
3	n.d.*	0.99	0
4	0.17	1.57	0.11
5	0.23	1.85	0.12
Mean \pm S.D.	0.21 ± 0.16	1.67 ± 0.43	0.11 ± 0.07

[Multiple-dose group] Dosage: 200mg b.i.d. for 3 days

Patient No.	CSF Gatifloxacin level ($\mu\text{g/mL}$)	Serum Gatifloxacin level ($\mu\text{g/mL}$)	CSF/Serum Ratio
9	1.23	3.46	0.36
11	0.53	1.39	0.38
12	0.88	1.95	0.45
13	0.65	3.07	0.21
Mean \pm S.D.	0.82 ± 0.31	2.47 ± 0.96	0.35 ± 0.10

*: $< 0.05 \mu\text{g/mL}$; The concentration below the detection limit was regarded as $0 \mu\text{g/mL}$.

OFLXとはほぼ同程度であり、NFLX, CPMXより高かった。フルオロキノロン系抗菌薬の連続投与時の髄液/血清濃度比は、単回投与時に比べ1.5~3倍程度高くなると報告されており、本薬剤の連続投与時の髄液/血清濃度比は、単回投与時の約3倍であった。連続投与後の対血清比が高くなるのは、髄液中からの消退が血液中からの消退よりも遅れるためと考えられる⁶⁾。ラットにおけるGFLXの脳脊髄液からの消失クリアランスは、OFLXやFLRXとはほぼ同程度であるという結果も報告されている¹⁰⁾。なお、GFLXは鉄剤との併用により吸収が阻害される⁷⁾との報告があるため、鉄剤の併用されていた症例を集計から除いたが、髄液中、血清中濃度とも他の評価症例に比べて特に低値を示さなかった。

一般的にフルオロキノロン系抗菌薬では、中枢神経系の副作用としてめまい、不眠、頭痛等がみられ、さらに痙攣の発現も報告されている⁸⁾。前述のフルオロキノロン系抗菌薬の中枢神経系副作用発現率を日本化学療法学会新薬シンポジウムで報告された成績でみると、0.5%から1.8%と3倍以上の隔たりがあった。最も高かったのはFLRXの1.8%¹⁶⁾で、次いでNFLX, ENX, OFLX, GPMXが1%前後¹⁷⁾、CPMX, SPFX, LVFX, GFLXが0.5~0.6%^{7, 21)}であった。GFLXはSPFX, LVFXとともにフルオロキノロン系抗菌薬の中で、髄液中への移行性は中程度であったが、中枢神経系の副作用発現率は低かった。

中枢神経系の副作用発現と髄液中への薬物移行性の関係は明らかではなく、その他に各薬剤ごとの構造活性の相違ならびに宿主における個体差を考慮しなければならない。しかし、ヒト髄液中移行の検討は、より安全な薬剤の投与量、投与間隔の設定ならびに髄膜炎などへの臨床適応の可能性を検討するのに有用と考えられる。

以上のことから、GFLXの1回200mg 1日2回の用法・用量における中枢神経系の副作用の発現の可能性は、既存のフルオロキノロン系抗菌薬の常用量で経験されているものと同程度か少ないものと推定されるが、今後も臨床例における患者背景の集積と副作用発現機序に関する基礎的検討が必要と考えられた。

文 献

- 1) Hosaka M, Yasue T, Fukuda H, et al.: In vitro and in vivo antibacterial activities of AM-1155, a new 6-fluoro-8-methoxy quinolone. *Antimicrob. Agents Chemother.* 36: 2108~2117, 1992
- 2) Tomioka H, Saito H, Sato K: Comparative antimycobacterial activities of the newly synthesized quinolone AM-1155, sparfloxacin, and ofloxacin. *Antimicrob. Agents Chemother.*

- 37: 1259~1263, 1993
- 3) Miyashita N, Niki Y, Kishimoto T, et al.: In vitro and in vivo activities of AM-1155, a new fluoroquinolone, against *Chlamydia* spp. *Antimicrob. Agents Chemother.* 41: 1331~1334, 1997
- 4) Wakabayashi E, Mitsuhashi S: In vitro antibacterial activity of AM-1155, a novel 6-fluoro-8-methoxy quinolone. *Antimicrob. Agents Chemother.* 38: 594~601, 1994
- 5) 國西芳治, 永田美由紀, 緒方寛史, 他: Gatifloxacinのモルモット及びマウスにおける光毒性試験。薬理と治療 26: 1651~1654, 1998
- 6) 出澤 彰, 伊澤 成, 小関 望, 他: [¹⁴C] Gatifloxacinのラットにおける単回経口投与時の吸収, 分布, 排泄。日化療会誌 47 (S-2): 131~140, 1999
- 7) 松本文夫, 副島林造: 第43回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム, AM-1155の基礎及び臨床評価。東京, 1995
- 8) 川原和也: ニューキノロン剤のヒト髄液中移行に関する研究。Chemotherapy 38: 461~476, 1990
- 9) Christ W: Central nervous system toxicity of quinolones: human and animal findings. *J. Antimicrob. Chemother.* 26 (Suppl. B): 219~225, 1990
- 10) 草嶋久生, 草川 元, 石田了三, 他: 新キノロン系抗菌薬gatifloxacinの高速液体クロマトグラフィーによる体内濃度測定法。日化療会誌 47 (S-2): 104~111, 1999
- 11) 川原和也, 川原元司, 後藤俊弘, 他: Sparfloxacinのヒト髄液中移行について, 他ニューキノロン5剤との比較において。Chemotherapy 39 (Suppl. 4): 149~157, 1991
- 12) 大井好忠, 後藤俊弘, 川原和也, 他: Fluoroquinolone薬のヒト髄液中移行の検討, 第3報 Levofloxacinについて。Chemotherapy 40: 469~473, 1992
- 13) 山内大司, 後藤俊弘, 牧之瀬信一, 他: 尿路性器感染症における grepafloxacinの基礎的・臨床的検討。日化療会誌 43 (Suppl. 1): 405~409, 1995
- 14) 後藤俊弘, 小濱康彦, 山内大司, 他: 尿路感染症における temafloxacinの基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 41: 571~577, 1993
- 15) Ooie T, Suzuki H, Terasaki T, et al.: Kinetics of quinolone antibiotics in rats: Efflux from cerebrospinal fluid to the circulation.

- Pharm. Res. 13: 1065~1068, 1996
- 16) 谷村 弘, 副島林造: 第37回日本化学療法学会西日本支部総会, 新薬シンポジウム。AM-833 (Fleroxacin), 和歌山, 1989
- 17) 中川圭一: 第28回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム。AM-715, 東京, 1980
- 18) 酒井克治, 石神襄次: 第31回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム。AT-2266, 大阪, 1983
- 19) 由良二郎, 勝 正孝: 第30回日本化学療法学会西日本支部総会, 新薬シンポジウム。DL-8280, 名古屋, 1982
- 20) 守殿貞夫, 副島林造: 第41回日本化学療法学会西日本支部総会, 新薬シンポジウム。Grepafloxacin (OPC-17116), 神戸, 1993
- 21) 高瀬善次郎, 真下啓明: 第32回日本化学療法学会西日本支部総会, 新薬シンポジウム。BAY o 9867 (Ciprofloxacin), 岡山, 1984
- 22) 上野一恵, 原 耕平: 第38回日本化学療法学会西日本支部総会, 新薬シンポジウム。Sparfloxacin (AT-4140), 岐阜, 1990
- 23) 那須 勝, 斎藤 厚: 第39回日本化学療法学会西日本支部総会, 新薬シンポジウム。Levofloxacin (DR-3355), 大分, 1991

Pharmacokinetic Study of Gatifloxacin -Penetration of Gatifloxacin into Cerebrospinal Fluid-

Motoshi Kawahara, Hiroshi Hayami, Toshihiro Kitagawa,
Shin-ichi Makinose, Daishi Yamauchi, Yasuhiko Nakame, Shinji Matsushita,
Yosuke Uchida, Toshihiro Goto, and Yoshitada Ohi

Department of Urology, Faculty of Medicine, Kagoshima University
8-35-1 Sakura-ga-oka, Kagoshima 890-8520, Japan

We investigated the penetration of gatifloxacin (GFLX), a new quinolone derivative, into human cerebrospinal fluid (CSF). Patients who needed to undergo urological surgery under lumbar spinal anesthesia, and who had no central nervous system diseases which interfered with the study, were given GFLX, and then CSF and serum were collected by dura puncture about 3 hours after dosing. Concentrations of GFLX in CSF and serum were determined by the HPLC method.

Mean CSF and serum concentrations of the drug after a single oral dose of 200 mg GFLX were 0.21 ± 0.16 and $1.67 \pm 0.43 \mu\text{g/mL}$, respectively. The mean ratio of CSF/serum concentration was 0.11 ± 0.07 .

In the multiple-dose group, to whom 200 mg GFLX was given orally twice a day for 3 days, the mean CSF concentration of GFLX was $0.82 \pm 0.31 \mu\text{g/mL}$, and the mean serum concentration was $2.47 \pm 0.96 \mu\text{g/mL}$. The mean ratio of CSF/serum concentrations was 0.35 ± 0.10 , about 3 times greater than that in the single-dose group.

The ratio of CSF/serum concentration of GFLX in both the single- and multiple-dose groups was similar to those of other quinolones.

No clinically significant adverse reactions and no abnormal laboratory test findings were observed.