(Jpn. J. Hosp. Pharm.)
23(6) 548—552 (1997)

ラットにおけるフレロキサシンとバルプロ酸の相互作用

芳原準男, 亀谷浩昌, 外間惟夫, 大城 進

琉球大学医学部附属病院薬剤部, 地域医療研究センター†

Pharmacokinetic Interaction of Fleroxacin and Sodium Valproate in Rats

NORIO HOBARA, HIROMASA KAMEYA, NOBUO HOKAMA and SUSUMU OHSHIRO

Department of Hospital Pharmacy and Research of Comprehensive Medicine,

Faculty of Medicine, Ryukyu University†

(Received January 30, 1997)
(Accepted August 25, 1997)

The plasma concentration of fleroxacin (FLRX) was significantly lower ($P < 0.05$) than the control at 0.5 and 1 hour but was significantly ($P < 0.05$) higher at 4, 8, 12 and 24 hours after the simultaneous oral administration of FLRX with sodium valproate (VPA). The pharmacokinetic parameters, the volume of distribution (V_d) and the area under the plasma concentration-time curve from 0 to 24 hours ($AUC_{0 \rightarrow 24}$) were 1.2- and 2.3-times higher, while the elimination half-life ($T_{1/2}$) and time to maximum plasma concentration (T_{max}), were delayed by 2.9- and 2.6-times after the simultaneous administration with VPA and all changes were significant ($P < 0.05$). In addition, the absorption rate constant (K_a) and clearance (CL) were, in contrast, 0.5 and 0.5 times lower than the control, and the difference was also significant ($P < 0.05$). The unbound fraction (%) of FLRX in the plasma increased 54 to 80% at 2 minutes and to 76% at 15 minutes after the intravenous administration of VPA. On the other hand, the total levels of FLRX decreased by 31.9 and 27.7% at 2 and 15 minutes after the intravenous administration of VPA, respectively. The urinary concentration of FLRX, demethyl-FLRX and FLRX N-oxide decreased by 50, 40 and 50%, respectively, at 8 hours after the intravenous administration of VPA. These results that VPA may decrease the protein binding and inhibit the metabolic rate of FLRX simultaneously, when they are administered concurrently.

Key words — fleroxacin, demethyl fleroxacin, fleroxacin N-oxide, sodium valproate, pharmacokinetic drug interaction, protein binding, inhibition of drug metabolism

緒 言

6,8-difluoro-1-(2-fluoroethyl)-1,4-dihydro-7-(4-methyl-1-piperazinyl)-4-oxo-3-quinoline-carboxylic acid (Fleoxacin, FLRX) は広い抗菌力

を有し, グラム陽性及びグラム陰性菌に対して有効な¹⁾ キノロンカルボン酸誘導体のニューキノロン剤である. 経口投与による吸収が良好で, 既存のニューキノロン剤に比べ, 薬剤投与後の最高血中濃度 (C_{max}) は高く, 血中半減期 ($T_{1/2}$) が長く²⁾, 組織移行性が良好な薬剤である³⁾. ニューキノロンは C_{max} と血中濃度-時間曲線下面

† 沖縄県中頭郡西原町字上原207; 207, Uehara, Nishihara-cho, Okinawa, 903-01, Japan

積 (AUC) が大きいほど殺菌効果が増強する反面、同時に副作用の頻度も高くなる可能性が指摘されている¹⁾。

バルプロ酸 (VPA) は広範な発作抑制スペクトラムを有し、中枢神経系への副作用が比較的少ない有効な抗てんかん薬⁵⁾であるが、他剤との間に複雑な相互作用が数多く認められている。また、バルプロ酸でてんかんの発作をコントロールしている患者が呼吸器や尿路等の感染症に疾患した場合、VPA と FLRX の併用が考えられる。著者らは FLRX と塩酸タリペキソール併用時における FLRX の薬物代謝動態について検討を加えてきた⁶⁾。今回は FLRX と VPA 同時投与後の FLRX の薬物動態を検討したので報告する。

方 法

FLRX, 6,8-difluoro-1-(2-fluoroethyl)-1,4-dihydro-7-(1-piperazinyl)-4-oxo-3-quinolinecarboxylic acid (demethyl fleroxacin, demethyl FLRX), 6,8-difluoro-1-(2-fluoroethyl)-1,4-dihydro-7-(4-methyl-4-oxide-1-piperazinyl)-4-oxo-3-quinolinecarboxylic acid (fleroxacin N-oxide, FLRX N-oxide) は杏林製薬から供与を受けた。VPA は協和発酵工業のデバケンシロップ (5% Sodium Valproate) と協和発酵工業から供与を受けた sodium valproate を使用した。

一晩絶食後の Sprague-Dawley 系雄性ラット 280～330g の胃内に FLRX (10mg/kg 体重) と VPA (400mg/kg 体重) を同時に投与した。対照群のラットには VPA の代わりに 0.5% sodium carboxymethylcellulose (CMC) を同量投与した。投与後 30分から24時間まで経時的に尾静脈より採血し、高速液体クロマトグラフ (HPLC) 法で FLRX を定量した⁶⁾。薬物動態値は得られた血中濃度を (株)システムウェーブ社の PHAconet-one の 1-コンパートメントモデル式に適用し、最小二乗法により各パラメータを求めた。

$$C(t) = [(D \cdot F \cdot Ka / Vd) / (Ka - Ke)] [\exp(-Ke \cdot T) - \exp(-Ka \cdot T)]$$

ここで、C(t) は投与後 t 時間後の FLRX 血漿中濃度、また Ke は消失速度定数および Ka は吸収速度定数、Vd はみかけの分布容積、D は投与量、T は時間、F は吸収率である。ただし消化管からの VPA の吸収率はほぼ 100% であると報告^{7,8)}されていることから、F = 1 と仮定した。最高血漿中濃度到達時間 (T_{max})、最高血漿中薬物濃度 (C_{max})、血漿濃度-時間曲線下面積 (AUC)、クリアランス (CL) は次式より求めた。

$$T_{\max} = [1 / n(Ka / Ke)] / (Ka - Ke),$$

$$C_{\max} = (D \cdot F / Vd) \cdot \exp(-Ke \cdot T_{\max})$$

$$AUC = \int_0^{24} C(t) dt + C(24) / Ke, CL = D / AUC$$

統計的解析は、student の unpaired t 検定により行い、いずれも P < 0.05 のとき有意と判断した。

別の実験で FLRX (10mg/kg 体重) 投与 40 分後のラットに VPA (100mg/kg 体重) を静注し、その直前、2、15、30 分後に頸静脈より採血し、血漿を centrifree (amicon) で 1670×g、15 分間遠心限外ろ過を行って液中の FLRX 遊離薬物濃度を HPLC 法で測定した。また、FLRX (10mg/kg 体重) と VPA (400mg/kg 体重) 同時投与 8 時間後の尿中 FLRX の未変化体、demethyl 体、N-oxide 体を同様に HPLC 法で定量し対照群と比較検討を行った⁶⁾。

結 果

FLRX の血漿中濃度は VPA と同時に投与すると FLRX 単独投与時に比べて投与 30 分、1 時間後は有意に低く、2 時間後は対照群と同値を示した。その後は逆転し、4、8、12、24 時間値で有意な上昇を認めた (Fig. 1)。薬物動態値は VPA を併用すると Vd と AUC はそれぞれ 1.2 及び 2.3 倍に有意に増加した。T_{1/2} と T_{max} はそれぞれ 2.9 及び 2.6 倍へと有意に遅延した。Ka と CL は 54% 及び 55% 有意に減少し、C_{max} は 20% 低下傾向を示した (Table 1)。血漿における非結合型 FLRX の割合 (%) は VPA 静注直前が 54% であったのに対し、静注 2 分後で 80%、15 分後で 76% に上昇した。逆に、FLRX 結合型の割合 (%) は VPA 静

Fig. 1. Time Course of Plasma Fleroxacin Concentration Following Simultaneous Administration of 10 mg/kg Fleroxacin with CMC and with Sodium Valproate to Five, overnight Fasted Rats

Vertical lines indicate SEM of the mean. *P<0.05

—○—FLRX plus CMC; —●—FLRX plus sodium valproate

Table 1. Fleroxacin Pharmacokinetic Parameters in Rats after Simultaneous Administration of 10 mg/kg Fleroxacin Plus CMC or Plus 400 mg/kg Sodium Valproate

Parameters (units)	Vd (L/kg)	T _{1/2} (h)	Ka (h ⁻¹)	CL (L/h/kg)	Tmax (h)	Cmax (µg/mL)	AUC (µg · h/mL)
plus CMC	5.68 ±0.50	2.59 ±0.19	3.35 ±0.14	1.53 ±0.03	0.82 ±0.03	4.63 ±0.30	21.42 ±1.49
plus VPA	7.38* ±0.38	7.40* ±0.88	1.55* ±0.31	0.71* ±0.06	2.14* ±0.44	3.78 ±0.18	49.18* ±4.07

Each value is the mean ±SEM for 5 rats. * P<0.05

Vd; volume of distribution, T_{1/2}; elimination half-time

Ka; absorption constant, CL; clearance Tmax; time to Cmax

Cmax; maximum plasma concentration

AUC₀₋₂₄; area under the plasma concentration-time curve to 24 hours

注直前が46%であったのに対し2分後が20.4%, 15分後が24.2%に下降した (Fig. 2). 血漿中の総 FLRX 濃度は前値を100%とすると2分後68.1%, 15分後が72.3%と低くなった. 8時

間後の尿中 FLRX の未変化体, demethyl 体, N-oxide 体は対照群でそれぞれ258.0, 158.0, 88.5 µg/mlであったが, VPA 投与群では, それぞれ122.5, 93.0, 43.0 µg/ml と低値を示した.

Fig. 2. Effect of Sodium Valproate on Fleroxacin Protein Binding Sodium Valproate (100 mg/kg) was Injected at 40 Minutes after Intragastrical Fleroxacin (10 mg/kg) Administration in Rat. Blood samples were collected at 0, 2, 15 and 30 minutes after injection of VPA. Determination of total and free plasma fleroxacin concentration described under materials and methods.

□ Free FLRX; ■ Binding FLRX; —●— Total FLRX concentration

考 察

FLRXの臨床適用量は1日1回200~300mgである。しかし、動物実験でマウス尿路感染症⁹⁾にはFLRX 5~25mg/kgの投与量で検討を行っている。また、ラットを用いたFLRXの体内動態¹⁰⁾の実験では10~50mg/kg経口投与で行っている。著者らの行った体重kg当たり10mgの経口投与量はFLRXの体内動態や薬物相互作用実験を動物で行う場合の通常の適用量であると思われた。また、VPAの臨床適用量は1日400~1200mgで2~3回に分けて経口投与する。各種誘発痙攣に対する効果を裏付ける動物実験では、マウス220~520mg/kg経口投与で抑制を認めている。ラットでは100~700mg/kg経口投与で実験を行って、300mg/kg以下の投与例では全例強直性屈曲痙攣が発現したと報告していた¹¹⁾。著者らの使用した体重kg当たり400mgは誘導痙攣を抑制する薬理作用を示す投与量である。

VPA同時投与後のFLRX血漿中濃度が2時間まで上昇しないのは、VPAによるFLRXの吸収阻害とも考えられるので、FLRX単独投与時の T_{max} 0.82時間より8分前の40分にVPAを静注するとFLRXの総濃度は減少した。このことはVPAが血漿蛋白に結合しているFLRXを追い出し、遊離型FLRX濃度を増加させ、FLRXの組織移行を促進する可能性が考えられた。そのため、VPA同時投与後2時間まではFLRXが血漿中から組織へ移行するため、血中濃度が対照群に比べて有意に低くなり、FLRXの V_d の増加がこのことを示唆している成績と考えられた。

また、組織への移行が終了したと考えられる2時間以後はVPAによりFLRX代謝阻害の影響がより大きく現われ、血漿中濃度が対照群に比べて有意に高くなった。FLRX投与2時間以後の血中濃度の有意な上昇と、 $T_{1/2}$ の延長と、尿中の未変化体、demethyl体、N-oxide体の減少はVPAによるFLRX代謝阻害である可能性を示唆した成績

と考えられた。

今回は、臨床使用量としては体重 kg 当たり VPA 400mg は高用量であるが、動物実験では薬理作用を示す用量であるので、動物を使用しての FLRX と VPA の併用により FLRX の組織内移行の促進と代謝阻害を認めた成績を得たので、臨床で使用する際には注意が必要であろう。

引用文献

- 1) Keiji Hirai, Hiroshi Aoyama, Masaki Hosaka, Yasuo Oomori, Yasushi Niwata, Seigo Suzue and Tsutomu Irikura, *Antimicrob. Agents Chemother.*, **29**, 1059-1066 (1986).
- 2) Mitsuyoshi Nakashima, Toshihiko Uematsu, Yoshiharu Takiguchi, Atsuhiko Mizuno, Takehiko Itaya, Fumio Kawahara, Tsuyoshi Ooie, Shizuki Saito, Masaki Hosaka, Hiroshi Uchida and Kuniyoshi Masuzawa, *J. Antimicrob. Chemother.*, **22**, 133-144 (1988).
- 3) 小林武弘, 宮本直哉, 馬場駿吉, 丸尾猛, 伊藤晴夫, 東内朗, *Chemotherapy*, **38**, 641-648 (1990).
- 4) 福島林造, 中島光好, *日経メディカル*, **8**, 60-63 (1993).
- 5) Meunier, H., Carraz, G., Meunier, V. and M. Ey-mard, *Therapie*, **18**, 435-438 (1963).
- 6) 芳原準男, 亀谷浩昌, 外間惟夫, 大城進, 九州薬学会会報, **51**, 9-15 (1997).
- 7) A.E. Stucke, F.J. Frey, P. Heizman, R. Brandt and E. Weidekamm, *Antimicrob. Agents Chemother.*, **33**, 373-381 (1989).
- 8) E. Weidekamm, R. Portmann, C. Partos, D. Dell and P.W. Lucker, *Antimicrob. Agents Chemother.*, **31**, 1909-1914 (1987).
- 9) 平井敬二, 保坂雅喜, 青山博, 庭田寧, 安江徳太郎, 福田秀行, 鈴江清吉, 入倉勉: *Chemotherapy*, **38**, 80-85 (1990).
- 10) 水津芳雄, 向井正明, 高木皓一, 内田広: *Chemotherapy*, **38**, 100-114 (1990).
- 11) 内藤勝一, 西垣卓夫, *応用薬理*, **4**, 937-949 (1970).