

【原著・基礎】

Garenoxacin のモルモットにおける光毒性試験

鬼頭 暢子・清岡 昌史・三善 隆広・藤堂 洋三

富山化学工業株式会社総合研究所*

(平成 19 年 4 月 27 日受付・平成 19 年 8 月 22 日受理)

Garenoxacin mesilate hydrate (GRNX) の光毒性を調べるため、ciprofloxacin (CPF) および levofloxacin (LVFX) を比較対照薬としてモルモットを用いた光毒性試験を実施した。

GRNX, CPF および LVFX について、それぞれ活性本体として 100 mg/kg を単回静脈内投与し、投与 10 分後から約 30 分間長波長紫外線 (UVA) を約 10 J/cm² 照射して、照射 24 および 48 時間後の皮膚反応を肉眼的に観察した。対照群として、生理食塩液を同様に投与した群も設けた。

その結果、GRNX 群では、24 および 48 時間後ともに皮膚に異常はみられなかった。CPF 群では、24 および 48 時間後に、全例で中等度の紅斑がみられた。LVFX 群では、24 時間後に 1/6 例で軽度の紅斑がみられたが、48 時間後には消失した。

また、UVA 照射時間帯 (投与後 10~40 分) における GRNX の血漿中濃度は、LVFX とほぼ同等であり、CPF より高かった。

以上より、GRNX の光毒性は、CPF および LVFX より弱いと考えられた。

Key words: garenoxacin, des-fluoro(6)-quinolone, phototoxicity

Garenoxacin mesilate hydrate (GRNX) は、富山化学工業株式会社が創製された新規なキノロン系抗菌薬であり、従来のフルオロキノロン系抗菌薬に必須とされていた 6 位フッ素置換基がなく、既存のフルオロキノロン系抗菌薬とは異なった新規な化学構造を有している。

フルオロキノロン系抗菌薬の代表的な副作用の一つとして光線過敏症が臨床上問題となっている。特に、6 位および 8 位にフッ素置換基を有する sparfloxacin (SPFX) および lomefloxacin (LFLX) の光毒性は強く、臨床において高頻度に光線過敏症が報告されている^{1,2)}。また、8 位にフッ素置換基を有しないが、6 位にフッ素置換基を有する ciprofloxacin (CPF) においても、臨床において光線過敏症が報告されている³⁾。

そこで、今回、6 位にフッ素置換基を有しない新規な des-F-(6)-quinolone 系抗菌薬である GRNX の光毒性を調べるために CPF および現在臨床で最も汎用されている levofloxacin (LVFX) を比較対照薬としてモルモットを用いた光毒性試験を実施した。

I. 材料および方法

1. 被験物質

GRNX は、富山化学工業株式会社合成品を用いた。比較対照薬として用いた CPF および LVFX は、富山化学工業株式会社抽出品を用いた。なお、投与量はすべて活性本体で換算し、表記した。

2. 使用動物および飼育条件

5 週齢の雄性 Hartley 系モルモット (日本エスエルシー) を使用した。投与時の体重は 356~393 g の範囲にあった。動物は室温 21~25℃、湿度 40~60%、換気回数毎時 10 回以上、12 時間 (午前 6 時~午後 6 時) 人工照明に設定した飼育室にて金属製ブラケットケージ (W320×D480×H250 mm) を用い、検疫期間中は 6 匹/ケージ、試験期間中は 3 匹/ケージで飼育し、実験動物用固型飼料 (ラボ G スタンダード、日本農産工業) と、フィルター濾過および紫外線殺菌した水を自由に与えた。

3. 投与量、群構成および投与方法

投与経路としては、曝露量に大きな違いがないことが期待される静脈内投与を選択した。GRNX の投与量はモルモットに単回静脈内投与可能な最大量である 100 mg/kg に設定した。CPF および LVFX の投与量についても同じく 100 mg/kg に設定した。

GRNX は 2.5 倍モル量の水酸化ナトリウム溶液で溶解後に生理食塩液で希釈し、CPF および LVFX は生理食塩液で溶解し、孔径 0.20 μm のフィルターを用いて濾過滅菌したものを投与液とした。これを投与容量 10 mL/kg、注射速度約 3 mL/分で、伏在静脈内に単回投与した。なお、動物数は各群 6 匹とし、対照群には生理食塩液を同様に投与した。

*富山県富山市下奥井 2-4-1

Table 1. Score of skin reactions of UVA irradiated guinea pigs in phototoxicity study

Experimental group ^a	(mg/kg)	Number of animals indicated each score ^b									
		24 h ^c					48 h ^c				
		Score	Score				Score				
0	1	2	3	(Mean)	0	1	2	3	(Mean)		
Control [Saline]		6	0	0	0	(0.0)	6	0	0	0	(0.0)
GRNX	100	6	0	0	0	(0.0)	6	0	0	0	(0.0)
CPFEX	100	0	0	6	0	(2.0)**	0	0	6	0	(2.0)**
LVFEX	100	5	1	0	0	(0.2)	6	0	0	0	(0.0)

^a Six animals were included in each group.

^b The score of skin reactions on macroscopic findings were as follows:

0, no change; 1, slight or scattered erythema; 2, moderate erythema;

3, severe erythema or necrosis with edema.

^c Time after irradiation of UVA.

Fisher's exact test: **, p < 0.01 (vs control)

4. 紫外線照射方法

投与前日に、動物の背部の被毛を電気バリカンおよび除毛クリーム（デイバール[®]、資生堂コスメニティ）を用いて除毛した。動物を保定板に腹位で固定して各被験物質を静脈内投与した後、背部の左側をアルミニウム箔で覆い、投与10分後から約30分間、紫外線照射装置（デルマレイ[®]M-DMR-100形、クリニカルサブライ）を用いて、長波長紫外線（UVA, 320~400 nm）を約10 J/cm²照射した。背部右側を照射部位、背部左側を非照射部位とした。

5. 皮膚の観察

UVA照射24および48時間後に、全例の背部皮膚を肉眼的に観察した。なお、次の判定基準に基づいて、光毒性の強さを評価した⁴⁾。すなわち、肉眼的に変化なしを0、軽度またはまばらな紅斑を1、中等度の紅斑を2、浮腫を伴う強度の紅斑または壊死を3とした。また、対照群と各薬剤の間でFisherの直接確率法により統計学的有意差検定を行った。

6. 血漿中薬物濃度測定

100 mg/kgのGRNX, CPFEXおよびLVFEXを単回静脈内投与した後の血漿中薬物濃度を測定した。採血時間はUVA照射時間帯（投与後10~40分）を考慮して、投与後10, 25, 40および90分とした。採血時間あたり各3匹の動物を用いて、エーテル麻酔下で腹大静脈から約3 mLを採血（ヘパリン添加）し、遠心分離後、得られた血漿を用いてHPLC法⁵⁾で各薬物濃度を測定した。

II. 結 果

UVA照射後の皮膚反応の評点をTable 1に示す。対照群およびGRNX群では、24時間後および48時間後ともに皮膚に異常はみられなかった。CPFEX群では、24時間後および48時間後に、全例で中等度の紅斑がみられ、平均評点はいずれの時点でも2.0であり、統計学的に有意な差がみられた。LVFEX群では、24時間後に1/6例で軽度の紅斑がみられたが、48時間後には消失しており、平

均評点はそれぞれの時点で0.2および0.0であり、統計学的に有意な差はみられなかった。UVA非照射の皮膚には全例で異常はみられなかった。

なお、100 mg/kgのGRNX, CPFEXおよびLVFEXを単回静脈内投与後、10, 25, 40および90分における血漿中薬物濃度は、GRNXが57.4, 36.9, 23.5および12.1 μg/mL, CPFEXが27.6, 20.1, 19.6および7.5 μg/mL, LVFEXが52.1, 43.1, 35.9および19.0 μg/mLであった。

III. 考 察

フルオロキノロン系抗菌薬はその優れた有効性から、臨床での使用頻度が上昇しているが、その一方で、安全性や副作用の点ではまだ改善すべき課題が残されている。フルオロキノロン系抗菌薬の代表的な副作用の一つとして、光線過敏症が挙げられる。光線過敏症の発症機序は十分には解明されていないが、皮膚組織内の薬剤が光エネルギーにより活性化され、組織傷害を引き起こすと考えられている⁶⁾。フルオロキノロン系抗菌薬の光毒性の強度は8位置換基に強く依存していることが知られており、8位置換基がフッ素置換基の場合に最も光毒性が強く、以下Cl>N>H>OCH₃の順で強いことが知られている⁷⁾。SPFXおよびLFLXは6位および8位フッ素置換基を有し、強い光毒性を示す^{1,2,6,8)}。一方、これまで6位フッ素置換基はフルオロキノロン系抗菌薬において必須とされてきたため、光毒性に与える影響は十分に検討されていない。

そこで、6位フッ素置換基を有しないGRNXの光毒性を調べるため、光毒性物質を検索するためのスクリーニング試験として広く利用されているモルモットを用いた試験を実施した。その結果、100 mg/kgの投与でGRNXではUVA照射による皮膚反応はみられなかった。一方、CPFEXでは中等度の皮膚反応が全例にみられ、LVFEXでは軽度の皮膚反応が1/6例みられた。各薬剤の血漿中薬物濃度を調べたところ、UVA照射時間帯におけるGRNXの血漿中濃度はCPFEXより高く、LVFEXとほぼ同

じであった。よって、GRNX の暴露は CPFx より高く、LVFX と同程度と考えられるが、CPFx および LVFX で認められた皮膚反応が GRNX 投与ではみられなかったことから、GRNX の光毒性は、CPFx および LVFX より弱いと考えられた。

また、Crl:SKH1-hrBR 系のアルビノ雄性ヘアレスマウスを用いた 2 週間経口投与光毒性試験において、比較対照薬として用いた LFLX は 200 mg/kg の投与で皮膚反応がみられたが、GRNX は 800 mg/kg 以上の投与でも薬剤投与に起因する皮膚反応はみられなかった（未発表データ）。

さらに、外国で実施された健康成人を対象とした臨床薬理試験において、6 日間経口投与して UVA および UVB 波長域での最小紅斑量（MED：紅斑を生じる最小照射量）を調べ、Phototoxic Index（投与前の MED/6 日間投与後の MED）を算出したところ、GRNX の 400 mg および 800 mg 投与群ではプラセボ投与群と差はなかったが、CPFx の 500 mg 投与群および LFLX の 400 mg 投与群では UVA 波長域で統計学的に有意な増加がみられた（Ferguson J, et al, 41st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Chicago, 2001）。

以上の結果から、GRNX は、既存のフルオロキノロン系抗菌薬に比べて、光毒性が発現しにくい可能性が示唆

された。

文 献

- 1) 厚生省薬務局：スパルフロキサシンと光線過敏症。医薬品副作用情報 No.127, 1994 年 7 月
- 2) 副島林造, 荒田次郎, 堀尾 武, 小原賢治：塩酸ロメフロキサシンによる光線過敏性反応の多施設調査成績。日化療会誌 1995; 43: 1110-7
- 3) Granowitz E V: Photosensitivity rash in a patient being treated with ciprofloxacin. J Infect Dis 1989; 160: 910-1
- 4) 和賀井信彦, 服部浩之, 荒内龍夫：Ofloxacin の光感受性試験。医薬品研究 1986; 17: 29-35
- 5) Hayakawa H, Fukushima Y, Kato H, Fukumoto H, Kadota T, Yamamoto H, et al: Metabolism and disposition of novel des-fluoro quinolone garenoxacin in experimental animals and an interspecies scaling of pharmacokinetic parameters. Drug Metab Dispos 2003; 31: 1409-18
- 6) 林 則博：フルオロキノロン剤の光毒性に関する新たな構造—毒性相関と光安定性について。薬学雑誌 2005; 125: 255-61
- 7) Domagala J M: Structure-activity and structure-side-effect relationships for the quinolone antibacterials. J Antimicrob Chemother 1994; 33: 685-706
- 8) 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 1992; 36: 1715-9

Phototoxicity study of garenoxacin in guinea pigs

Nobuko Kito, Masashi Kiyooka, Takahiro Sanzen and Yozo Todo

Research Laboratories, Toyama Chemical Co. Ltd., 2-4-1 Shimoookui, Toyama, Japan

The phototoxicity of Garenoxacin mesilate hydrate (GRNX) in guinea pigs was studied. In this study, the phototoxic potential of GRNX was compared to that of ciprofloxacin hydrochloride (CPFx) and levofloxacin (LVFX) as comparative articles.

Animals were administered a single dose intravenously with each article at the dose level of 100 mg/kg as free base, and irradiated with ultraviolet A (UVA) of about 10 J/cm² for about 30 minutes starting at 10 minutes after administration. The skin reactions of these animals were observed macroscopically at 24 and 48 hours after irradiation. A control group was administered physiological saline.

GRNX showed no skin reaction after 24 and 48 hours. CPFx showed moderate skin reaction in all animals both after 24 and 48 hours. LVFX showed a slight skin reaction in one of six animals after 24 hours, but the skin reaction disappeared after 48 hours.

Plasma concentration of GRNX during irradiation (10 to 40 minutes after administration) with UVA was comparable to that of LVFX, and was higher than that of CPFx.

As mentioned above, we consider that the phototoxic potential of GRNX is weaker than that of CPFx and LVFX.