

安全性から見た抗菌薬

堀 誠 治

Safety Profile of Antimicrobial Agents

Seiji HORI

Department of Pharmacology, Jikei University School of Medicine, 3-25-8 Nishi-Shimbashi, Minato-ku, Tokyo 105-8461, Japan

(Received July 5, 2011)

Many antibiotics have been developed and used for the treatment of infectious diseases. Although they have been known to have various adverse effects, most of the mechanisms remain still unknown. New quinolones are well known to induce convulsions and their convulsant activity enhanced by concurrent administration of anti-inflammatory drugs. Each new quinolone has an individual convulsant activity with individual drug-interaction with anti-inflammatory drugs. And enoxacin, lomefloxacin and gatifloxacin have been reported to decrease blood glucose levels in a dose-dependent manner, but ciprofloxacin and levofloxacin had no effect on the levels. It should be important to know the safety profile of antimicrobial agents before doctors administer these agents to the patients with infectious diseases.

Key words—safety profile; antimicrobial agent; adverse effect

今日、多くの抗菌薬が、感染症治療に用いられているが、それらは種々の副作用を有している。抗菌薬の選択・投与方法の設定においては、個々の抗菌薬の benefit と risk (光と影) を理解しておく必要がある。ここでは、抗菌薬の安全性からみた個別化(個々の薬剤における光と影)を検討したい。

1. 抗菌薬の主な副作用

抗菌薬には、Table 1 に示すような副作用のあることが知られている。その副作用を発現様式からみると、投与量(濃度)依存的なものと、投与量(濃度)によらない(非依存的)なものに大別することができよう。抗菌薬副作用の発現様式・機序に関して、多くは知られていない。副作用のうち、現在その発現様式の知られている主なものは、Table 2 のようになろう。^{1,2)}

抗菌薬副作用の発現様式を知ることは、PK-PD の考えに基づき高投与量・高暴露となる抗菌薬投与設定が行われている今日、副作用防止の観点から重

要な事項となる。投与量(濃度)非依存的な副作用はアレルギー反応に基づくと考えられ、この副作用発現の防止には、被疑薬を避けることが重要であ

Table 1. Adverse Reaction of Antimicrobial Agents

| Antibiotics | Adverse reactions |
|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| penicillins | hypersensitivity, hepatotoxicity, nephrotoxicity, bleeding tendency, CNS toxicity |
| cephems | hypersensitivity, hepatotoxicity, nephrotoxicity, antabuse-like effect, bleeding tendency, CNS toxicity |
| carbapenems | hypersensitivity, hepatotoxicity, nephrotoxicity, CNS toxicity |
| macrolides | gastrointestinal disturbance, hepatotoxicity |
| tetracyclines | hepatotoxicity, nephrotoxicity, photosensitivity |
| aminoglycosides | nephrotoxicity, ototoxicity, neuromuscular junction toxicity |
| polypeptides | nephrotoxicity, neurotoxicity (peripheral nerve), neuromuscular junction toxicity |
| glycopeptides | skin rash (red neck syndrome), nephrotoxicity, hepatotoxicity, ototoxicity |
| chloramphenicol | hematopoietic disorder, hepatotoxicity, Gray syndrome |
| quinolones | gastrointestinal disturbance, CNS toxicity, hepatotoxicity, hypersensitivity, hypoglycemia, QT prolongation |

東京慈恵会医科大学薬理学講座 (〒105-8461 東京都港区西新橋 3-25-8)

現所属：同感染制御部

e-mail: horis@jikei.ac.jp

本総説は、日本薬学会第130年会シンポジウム S01 で発表したものを中心に記述したものである。

Table 2. Mode of Adverse Reactions of Antimicrobial Agents

| | Antimicrobial agents | Adverse reaction |
|----------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------------------------------------|
| Concentration (dose)-independent | Penicillins Cephems Carbapenems | Hypersensitivity |
| | Penicillins Cephems | Nephrotoxicity (interstitial nephritis) |
| Concentration (dose)-dependent | Aminoglycosides | Nephrotoxicity Ototoxicity |
| | Penicillins | Convulsion |
| | Cephems | Convulsion Antabuse-like reaction Bleeding tendency |
| | Carbapenems | Convulsion |
| | Glycopeptides | Nephrotoxicity Ototoxicity |
| | Quinolones | Hypoglycemia Bradycardia Hypotension Convulsion |

る。そのためには、詳細な薬歴の聴取が必要となる。一方、投与量（濃度）依存的副作用の発現を抑制するには、体内蓄積（血中濃度上昇）をきたさないように用法・用量の設定をすることが重要である。抗菌薬の多くが腎から体外へ排泄されるので、特に、腎障害のある患者に抗菌薬を投与する際には注意を要する。

2. 抗菌薬副作用・薬物相互作用の個別化

抗菌薬の副作用は、多くの場合、その系統別にまとめられている。そのことは、抗菌薬の安全性を理解する上で重要である。しかし、最近になり、抗菌薬の副作用・薬物相互作用の強さには、抗菌薬により、また、薬物の組み合わせにより違いのあることが明らかとなってきた。ここでは、ニューキノロン薬（NQ薬）を中心に、抗菌薬の安全性とその個別化について考え直してみたい。

2-1. NQ薬による過敏反応 抗菌薬投与に伴う過敏反応のあることは、よく知られている。その頻度はペニシリン系・セフェム系薬で高いと考えられてきた。医薬品医療機器総合機構（PMDA）に報告された副作用のうち“過敏反応”の数を Table

Table 3. Number of Reported Cases with Allergic Reactions against Antimicrobial Agents

| | April 2008– September 2008 | October 2008– February 2009 |
|-----------------|-------------------------------|--------------------------------|
| Penicillins | 53 | 38 |
| Cephems | 123 | 112 |
| Carbapenems | 14 | 10 |
| Glycopeptides | 11 | 13 |
| Macrorides | 11 | 11 |
| Tetracyclines | 11 | 11 |
| Aminoglycosides | 0 | 2 |
| New Quinolones | 92 | 103 |
| Reference | JJA 2009; 62: 27–52 | JJA 2009; 62: 371–394 |

Allergic reactions: anaphylaxis, anaphylax shock, shock, drug eruption, urticaria, eruption, larynx edema.

3 に示す。^{3,4)} これらは自発報告であり、薬剤を使用した母数がわからないため“発現頻度”を知ることはできないが、NQ薬による“過敏反応”の報告数は、セフェム薬のそれとほぼ同数となっている。セフェム薬・ペニシリン薬のみならず、NQ薬による副作用としての“過敏反応”にも注意する必要がある。

2-2. NQ薬による痙攣と非ステロイド薬(NSAIDs)との薬物相互作用 NQ薬が、潜在的に痙攣誘発作用を有することはよく知られている。特に1986年、エノキサシンとフェンブフェンの併用時の痙攣が報告⁵⁾されてより、その痙攣誘発作用及びNSAIDsとの薬物相互作用が注目されてきた。われわれは、マウス脳室内にNQ薬を単独及びNSAIDs併用で投与し、痙攣誘発作用を検討してきている。マウス脳室内投与による痙攣誘発作用は、NQ薬により違いのあることが明らかとなった。また、添付文書上、NQ薬との併用禁忌・併用注意となっているプロピオン酸及びフェニル酢酸系NSAIDsの中でも、薬物相互作用（痙攣誘発作用の増強）の強さには差のあることが明らかとなった（Table 4）。さらに、他系統のNSAIDs及び解熱・鎮痛薬では、併用してもNQ薬の痙攣誘発作用を増強することはなかった（Table 4）。^{6,7)}

NQ薬による痙攣誘発作用とその構造との関連をみると、痙攣誘発作用の強いNQ薬は、その構造上7位に遊離ピペラジニル基を有している。さら

Table 4. Convulsant Activity of New Quinolones and Their Drug-interaction with Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs

| | | Norfloxacin | Ciprofloxacin | Gatifloxacin | Lomefloxacin | Enoxacin | Sitafoxacin | Levofloxacin |
|----------------|------------------|-------------|---------------|--------------|--------------|----------|-------------|--------------|
| No NSAIDs | | 12.9 | 17.0 | 27.5 | 30.8 | 36.1 | 50.6 | 75.2 |
| Salicylate | Aspirin | 9.8 | 29.0 | 25.2 | 22.9 | 24.7 | 42.0 | 83.1 |
| Arylacetate | Biphenyl acetate | 0.49 | 5.0 | 17.3 | 5.5 | 2.4 | 35.4 | 62.7 |
| | Inndomethacin | 4.2 | 18.2 | 25.2 | 19.0 | 8.6 | 44.5 | 79.4 |
| | Diclofenac | 12.9 | 25.2 | 25.2 | 43.8 | 27.6 | 59.5 | 74.3 |
| | Etodolac | 11.8 | 18.9 | 37.0 | 30.8 | 37 | NT | 60.0 |
| Propionic acid | Flurbiprofen | 0.19 | 6.9 | 33.4 | 11.3 | 1.2 | 64.8 | 74.9 |
| | Ketoprofen | 3.2 | 6.7 | 29.9 | 8.3 | 4.7 | 44.5 | 75.0 |
| | Ibuprofen | 18.4 | 24.2 | 20.8 | 43.8 | 24.7 | NT | 81.4 |
| | Loxoprofen | 6.2 | 23.3 | 25.2 | 25.2 | 32.4 | 38.6 | 97.3 |
| Fenamic acid | Mefenamic acid | 21.8 | 20.8 | 20.8 | 43.8 | 65.3 | 44.5 | 83.6 |
| Oxicam | Piroxicam | 9.8 | 14.5 | 25.2 | 25.2 | 30.8 | 64.8 | 75.1 |
| | Tenoxicam | 13.5 | 14.5 | 25.2 | 36.6 | 30.8 | NT | 133.5 |
| | Meloxicam | 17.0 | 17.3 | 36.6 | 53.4 | 53.4 | NT | 64.2 |
| Pyrene | Sulpyrine | 12.9 | 37.3 | 20.8 | 30.8 | 53.4 | 64.8 | 83.1 |
| Others | Acetaminophen | 14.9 | 30.8 | 34.6 | 25.0 | 43.8 | 44.5 | 67.1 |

Each value represents ED50 (nmol/head) of fluoroquinolones. Modified from Hori S. *et al.* JIC 9: 314-320, 2003 and Hori S. JIC 15: 266-268, 2009.

に、ビフェニル酢酸との薬物相互作用による痙攣誘発作用の増強が認められるNQ薬では、7位に遊離ピペラジニル基を持っている。これらの成績から、NQ薬の7位遊離ピペラジニル基は、NQ薬の痙攣誘発作用に、さらに、NSAIDsとの薬物相互作用に必要な置換基と考えられる (Table 5)。

これらの成績をふまえると、NQ薬の痙攣誘発作用は個々の薬物で把握する必要があり、また、NSAIDsとの薬物相互作用の強さはNQ薬とNSAIDsとの個々の組み合わせで理解する必要のあることが考えられた。つまり、個別化した理解が必要となる訳である。

2-3. NQ薬によるQT延長 NQ薬によるQT延長が指摘されている。モルモット心室筋を用いて、action potential duration (APD) に対するNQ薬の影響が報告されている (Table 6)。⁸⁾ 薬物によって、APDに対する作用に違いのあることがわかる。ここにおいても、NQ薬をひとまとめに考えるのではなく、個々の薬物として把握しておく必要があろう。

2-4. NQ薬とテオフィリン 添付文書から

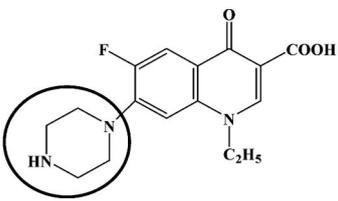
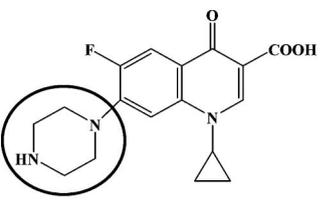
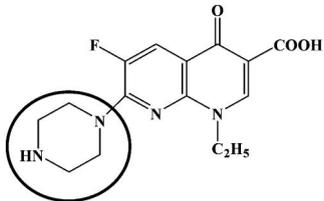
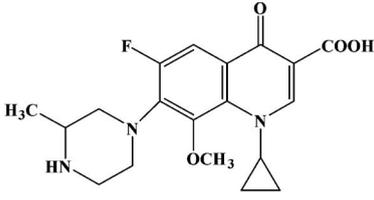
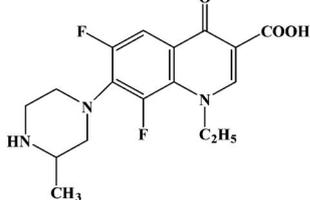
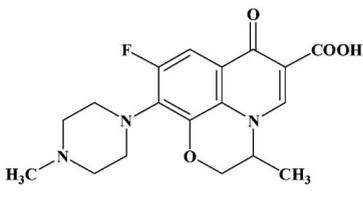
は、多くのNQ薬でテオフィリンとの併用は注意となっている。しかし、実際には、テオフィリンの体内動態に影響（血中濃度の上昇）を与えるNQ薬と、影響を与えないNQ薬のあることが示されている (Table 7)。⁹⁾ 慢性呼吸器疾患の2次感染などでは、テオフィリン・NQ薬の併用も考慮されるが、その際には、薬物相互作用の強さに違いがあることに留意する必要がある。

2-5. NQ薬による血糖低下 NQ薬に関連した血糖低下の報告がみられている。^{10,11)} マウスを用いた検討では、NQ薬の中でも血糖値を低下させるものと、させないものがあることがわかる (Table 8)。¹²⁾ NQ薬投与時には、血糖値の低下には注意を払う必要があるものの、血糖低下作用にも薬物による違いのあることを把握しておく必要がある。

3. 腎機能低下時のNQ薬

大部分のNQ薬は、腎から排泄される。したがって、腎機能低下時には、排泄遅延→体内蓄積→副作用発現の可能性がある。そこで、多くのNQ薬では、腎機能に応じた投与方法が考えられている。しかし、添付文書からみても、腎機能低下時における

Table 5. Structure-activity Relationship of New Quinolones in Convulsant Activity and Drug-Drug Interaction with Biphenyl Acetate

| | | | |
|-------------|-----------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| |  |  |  |
| | norfloxacin | ciprofloxacin | enoxacin |
| ED50 (nmol) | 12.9 (no NSAIDs) 0.49 (+BPA) | 17.0 (no NSAIDs) 5.0 (+BPA) | 36.1 (no NSAIDs) 2.4 (+BPA) |
| |  |  |  |
| | gatifloxacin | lomefloxacin | levofloxacin |
| ED50 (nmol) | 27.5 (no NSAIDs) 17.3 (+BPA) | 30.8 (no NSAIDs) 5.5 (+BPA) | 75.2 (no NSAIDs) 62.7 (+BPA) |

BPA: biphenyl acetate (5 nmol).

Table 6. Effect of New Quinolones on Action Potential Duration at 90% Repolarization (APD₉₀) in Isolated Guinea Pig Right Ventricular Myocardia

| New quinolones (100 μM) | APD ₉₀ (%change from initial value) |
|-------------------------|------------------------------------------------|
| Levofloxacin | 0.8 |
| Sitafoxacin | 2.4 |
| Ciprofloxacin | 3.3 |
| Tosufloxacin | 5.2 |
| Gatifloxacin | 12.7 |
| Moxifloxacin | 25.1 |
| Sparfloxacin | 40.8 |

Hagiwara T. *et al.*, Jpn. J. Pharmacol. 87: 231-234, 2001. (n=4-6)

NQ 薬の態度は一定ではない。Table 9 に示すように、モキシフロキサシン、スパルフロキサシンでは、腎機能が低下しても血中半減期の延長を認めていない。^{1,13)} このように、腎機能低下時にも、体内蓄積を起こし難い NQ 薬の存在にも留意する必要がある。

添付文書上は、抗菌薬の系統から、ほぼ同一の表現がとられていることが多い（又は、同一と考えら

Table 7. Drug Interaction between Theophylline and New Quinolones

| | | Dose | Theophylline Pharmacokinetic Parameters (% of control) | | Adverse reaction (%) |
|-----|----------------|----------|--------------------------------------------------------|-----|----------------------|
| | | (mg/day) | C _{max} | AUC | |
| I | Pipemidic acid | 1500 | 171 | 179 | 20 |
| | Enoxacin | 600 | 174 | 184 | 40 |
| II | Ciprofloxacin | 600 | 117 | 122 | 0 |
| | Tosufloxacin | 450 | 123 | 124 | 0 |
| | Grepafloxacin | 200 | 128 | 133 | 20 |
| | Garenoxacin | 400 | 118 | 119 | 22.2 |
| III | Norfloxacin | 600 | 104 | 104 | 0 |
| | Ofloxacin | 600 | 109 | 111 | 0 |
| | Lomefloxacin | 600 | 92 | 87 | 0 |
| | Sparfloxacin | 300 | 100 | 100 | 0 |
| | Levofloxacin | 300 | 103 | 98 | 0 |
| | Pazufloxacin | 600 | 97 | 96 | 0 |
| | Gatifloxacin | 400 | 109 | 104 | 0 |

Modified from Niki, Yoshida, Jpn. J. Chemother. 55(S-1): 206-213, 2007.

れ易い) これらの安全性に関する情報であるが, 副作用・薬物相互作用の強さは個々の薬物で異なっていることが報告されている. 実際にこれらの抗菌薬を使用する場合には, 副作用・薬物相互作用に関する情報を, 個別化して把握することが重要となろう. 特に, PK-PD の考えに基づく投与設計がなされつつある今日, 高投与量・高暴露量の時代に入ってきている. このような時代を迎え, 安全性に関する

情報を薬物個別に把握して, より効果的に, より安全に抗菌薬を使用していく必要がある.

REFERENCES

- 1) Hori S., *Gekkan Yakuji*, **46**, 2145–2150 (2004).
- 2) Hori S., *Yakugaku Zasshi*, **127**, 931–937 (2007).
- 3) Japan Antibiotics Research Association, *Jpn. J. Antibiotics*, **62**, 27–52 (2009).
- 4) Japan Antibiotics Research Association, *Jpn. J. Antibiotics*, **62**, 371–394 (2009).
- 5) Ministry of Health and Welfare, Report of Clinical Adverse Reactions, No. 81, 1986.
- 6) Hori S., Kizu J., Kawamura M., *J. Infect. Chemother.*, **9**, 314–320 (2003).
- 7) Hori S., *J. Infect. Chemother.*, **15**, 266–268 (2009).
- 8) Hagiwara T., Satoh S., Kasai Y., Takasuna K., *Jpn. J. Pharmacol.*, **87**, 231–234 (2001).
- 9) Niki Y., Yoshida K., *Jpn. J. Chemother.*, **55** (S-1), 206–213 (2007).
- 10) Ministry of Health and Welfare, Report of Clinical Adverse Reactions, No. 117, 1992.
- 11) Ministry of Health, Labour and Welfare,

Table 8. Effect of New Quinolones on Plasma Glucose Levels in Mice

| Fluoroquinolone | Dose (mg/kg) | Plasma glucose level (mg/dl) |
|-----------------|--------------|------------------------------|
| no | | 198 ± 14 |
| enoxacin | 25 | 190 ± 14 |
| | 50 | 165 ± 22 |
| lomefloxacin | 25 | 191 ± 13 |
| | 50 | 162 ± 11 |
| gatifloxacin | 25 | 170 ± 17 |
| | 50 | 153 ± 6 |
| ciprofloxacin | 50 | 205 ± 22 |
| levofloxacin | 50 | 191 ± 18 |

Hori S. *et al.*: *J. Infect. Chemother.* 2006; 12: 109–111.

Table 9. Half Lives of New Quinolones in Patients with Impaired Renal Function

| | Dose (mg) | Healthy adult | Renal insufficiency | | Prolongation |
|---------------|-----------|--------------------------|---------------------|--------------------------|--------------|
| | | T _{1/2} (h) = A | Ccr (ml/min) | T _{1/2} (h) = B | B/A |
| enoxacin | 200 | 64% (urinary recovery) | <20 | 6.4% (urinary recovery) | 10 |
| ofloxacin | 200 | 4.5 | <30 | 12.6 | 2.8 |
| levofloxacin | 500 | 7.89 | <20 | 33.7 | 4.27 |
| ciprofloxacin | 200 | 3.68 | <10 | 9.56 | 2.6 |
| lomefloxacin | 200 | 8.48 | 9.8 | 20.84 | 2.5 |
| tosufloxacin | 150 | 4.85 | <20 | 10.5 | 2.2 |
| fleroxacin | 100 | 10.6 | <30 | 21.9 | 2.1 |
| sparfloxacin | 200 | 15.8 | <20 | 17.3 | 1.1 |
| gatiifloxacin | 100 | 6.9 | 10–30 | 30.2 | 4.4 |
| prulifloxacin | 264.2 | 8.9 | <20 | 33.7 | 3.8 |
| pazufloxacin | 300 | 1.65 | 13.6 | 7.36 | 4.5 |
| moxifloxacin | 400 | 14.9 | ≤30 | 14.5 | 0.97 |
| garenoxacin | 400 | 11.0 | <30 | 26.5 | 2.4 |
| sitaifloxacin | 50 | 6.2 | 10 ≤ <30 | 16.3 | 2.6 |

From package insert of new quinolones.

-
- Pharmaceuticals and Medical Devices Safety
Information, No. 188, 2003, pp. 10–16.
- 12) Hori S., Kizu J., Kawamura M., *J. infect.*
Chemother., **12**, 109–111 (2006).
- 13) Package Inserts of New Quinolones.