

新経口 Macrolide 系抗生物質 TE-031の Theophylline 血中濃度への影響

二木芳人・中島正光・築山邦規・中川義久

梅木茂宣・守屋 修・渡辺正俊

矢木 晋・川根博司・副島林造

川崎医科大学呼吸器内科学教室

新しい経口マクロライド系抗生物質 TE-031の Theophylline 血中濃度に及ぼす影響を5名の健康成人男子ボランティアを用いて検討した。

あらかじめ4日間1日400 mgの徐放性 Theophylline 製剤を経口投与して、4日目にコントロールの採血を行い、その後5日間 TE-031, 1日300 mgを併用し、併用3日、5日目に採血し、コントロールの Theophylline 血中濃度と比較した。

併用3日、5日目の Theophylline 血中濃度は、5名の平均値で最高血中濃度、濃度曲線下面積が各々軽度上昇を示し、5日目の Total body clearance は16.4%減少を示したが、統計学的にコントロールと有意差はみられなかった。

TE-031, 1日300 mgの Theophylline との併用による影響は、EM やOLに比し少いと考えられる。

TE-031は大正製薬で開発された新しい14員環経口マクロライド系抗生物質であり、その構造は Fig. 1 に示す如くである。

本剤はグラム陽性菌、嫌気性菌に Erythromycin(EM) と同等の優れた抗菌活性を示し、さらに *Chlamydia* や *L. pneumophila* には EM を上回る抗菌力を示す。加えて本剤は胃酸に安定で高い吸収性を示すことから、呼吸器感染症に有用性が期待されている¹⁾。

EMあるいは Oleandomycin(OL)の14員環マクロライドの一部のものは、気管支拡張剤のひとつで、Xanthin 製剤である Theophylline との併用で、その肝での代謝を阻害して Theophylline 血中濃度を高めることが、古くから知られている²⁻⁴⁾。TE-031も同じく14員環マクロライドのひとつであり、その血中濃度がEMに比し高い

点などを考慮すると、この Theophylline との相互作用の有無あるいは程度を知ることは、その安全な臨床使用上不可欠と考えられる。

今回我々は、この TE-031について、健康成人男子ボランティアを用いて Theophylline 血中濃度に及ぼす影響について検討したので以下にその成績を報告する。

I. 実験方法

1. 対象

健康成人男子ボランティア5名を対象とした。年齢は28~37歳、平均31.8歳、体重は64~86 kg、平均72.4 kg、うち4名が喫煙者であった(Table 1)。

実験開始に先立って、末梢血液、肝・腎機能検査および内科的診察を行って異常のないことを確認した。

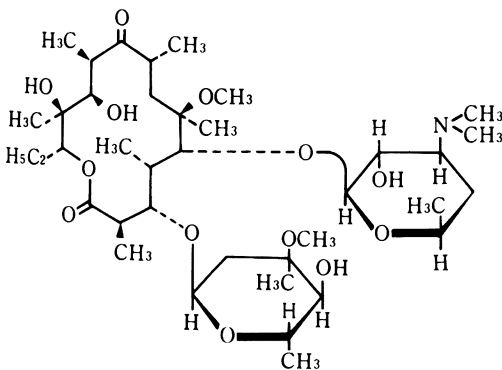
2. 薬剤ならびに実験スケジュール

使用薬剤は徐放性 Theophylline 製剤テオドール[®] (Theodur[®], 日研化学)100 mg錠および TE-031の150 mg錠(大正製薬)で各々の投与量は喘息患者の標準的投与量から Theophylline は1日400 mg, 12時間ごと2分割, TE-031は外来での肺炎治療の標準的投与量と考えられる1日300 mg, 12時間ごと2分割とした。

薬剤投与および採血スケジュールは Fig. 2 の如くであり、あらかじめ Theophylline の単独投与を4日間行い、その血中濃度が安定した4日目に採血を行ってコントロール値とした。その後5日目より TE-031の併用を開始し、併用開始3日、5日後に採血を行い、コントロール値と比較検討した。

採血は朝の服薬時の0時間、服薬後2, 4, 6, 8,

Fig. 1 Chemical structure of TE-031



10時間の1日6回で、採血日には薬剤の吸収性を一定と
 するため、約550 kcalの朝食を摂取させた。また、薬剤
 は食後1時間に100~150 mlの水で服用させた。

実験期間中は Xanthine を含む食品(コーヒー、茶、チ
 コレートなど)の摂取、飲酒、過度の運動は禁止した
 が、その他の日常生活、業務には特に制限を加えなかつ
 た。

毎日、問診による自覚症状の出現の有無の確認を行
 った。

3. 薬剤濃度測定

Theophylline の測定は第3者機関である Special Re-
 ference Laboratories(SRL)社に依頼して、蛍光偏光 Im-
 muno-assay (FPIA)法にて行った。また、TE-031は *M.*
luteus ATCC 9341を検定菌とするディスク法で測定した。

4. 成績の解析

Theophylline 血中濃度の各々の比較は、最高血中濃度
 (Cmax, $\mu\text{g/ml}$)、濃度曲線下面積(AUC_{0-10hr}, $\mu\text{g}\cdot\text{hr/}$

ml)およびコントロールと併用5日目の Theophylline
 clearance(Total body clearance Cl_{TB}, ml/min)の各薬動
 力学的パラメーターを用い、5名の平均値で行った。

各パラメーターの有意差検定はt検定で行った。

II. 成 績

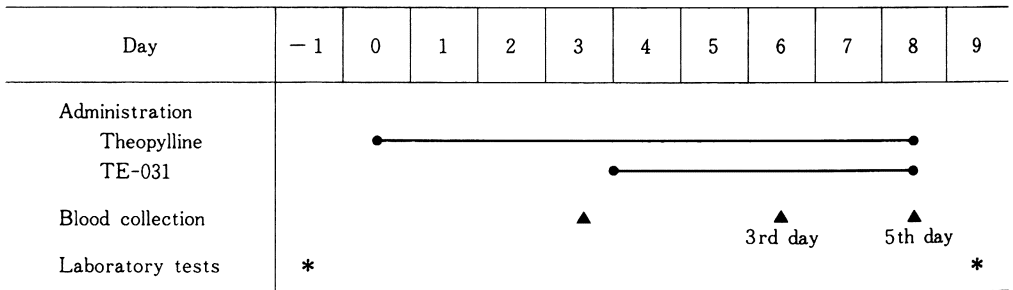
Table 2に個々のボランティアのコントロール、併用
 3日目、5日目の Theophylline 血中濃度推移および各
 薬動力学的パラメーターを、また Fig. 3には各採血日
 の Theophylline 血中濃度の平均値(± SE)での推移を図
 示した。

平均値では Theophylline 単独投与4日目の血中濃度は
 0時間で6.34±0.89 $\mu\text{g/ml}$ 、4時間で8.04±0.97 $\mu\text{g/ml}$
 のピークを示すが、これに対し、TE-031併用3日目
 では0時間7.02±0.92 $\mu\text{g/ml}$ 、ピークは6時間値で9.20±
 0.95 $\mu\text{g/ml}$ であった。さらに併用5日目においては0
 時間値7.30±1.08 $\mu\text{g/ml}$ 、6時間値のピークは9.68±

Table 1 Background of volunteers

Volunteer No.	Sex	Age	Height (cm)	Weight (kg)
1	M	29	173	79
2	M	28	168	66
3	M	35	173	67
4	M	30	165	64
5	M	37	176	86
Mean ± S.E.		31.8 ± 1.77	171 ± 1.97	72.4 ± 4.30

Fig. 2 Schedule of administration and sampling



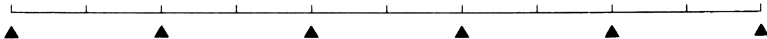
Administration

Theophylline : 200mg b. i. d. (9:00, 21:00)

TE-031 : 150mg b. i. d. (9:00, 21:00)

Blood collection

9:00 10:00 11:00 12:00 13:00 14:00 15:00 16:00 17:00 18:00 19:00



0.98 $\mu\text{g/ml}$ と上昇を示した。

薬動学的パラメーターでも平均値では、 C_{max} 、 AUC は3日目、5日目でTE-031の併用で増加を示し、 Cl_{TB} は併用5日目でコントロールの $39.60 \pm 4.92 \text{ ml/min}$ から $33.10 \pm 3.61 \text{ ml/min}$ と約16%の低下を示した。

しかし、個々の成績を Cl_{TB} で比較するとボランティア1および3~5では11~29%の減少であるのに対し、ボランティア2では約2%の増加が示され、比較的大きな個人差が示されている。従っていずれのパラメーターでも統計学的な有意差は得られなかった。

Table 3は、5名のボランティアのうち4名の個々のTE-031の血中濃度推移ならびに薬動学的パラメーターを示したが、最もTheophylline血中濃度上昇率の高かった症例4 (AUC で1.35倍)でTE-031血中濃度も最も高く、逆に4例中Theophylline血中濃度上昇率が最低であった症例2 (AUC で0.997倍)では、やはりTE-031血中濃度上昇率は最も低率であった。

Ⅲ. 考 察

気管支拡張剤として広く臨床に用いられているTheophyllineは、古くから種々の宿主因子や病態あるいは様々な薬剤によってその代謝が影響を受け、その結果血中濃度の上昇や下降をきたすことが知られている^{5,6)}。特にその代謝を阻害したり拮抗することによってTheophylline血中濃度を高める因子については、Theophylline過剰に基づく副作用に対する注意が必要となる。宿主因子としては加齢や肝機能低下などが知られているが、薬剤としては古くはEMやOLなどのマクロライド剤、イソプロテレノール、アロプリノールが、また新しくはH₂ Blockerであるシメチジンや、Enoxacinを代表とするnew quinolone系合成抗菌剤の一部のものが各々Theophylline血中濃度を高めると報告されている⁵⁻⁸⁾。

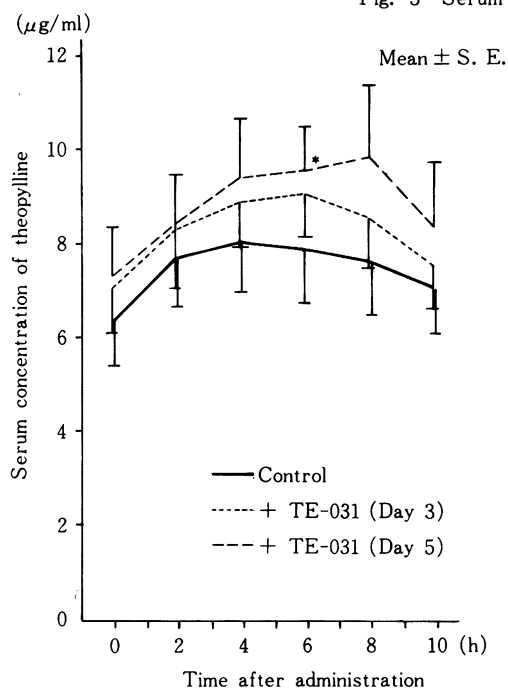
EMとTheophyllineの相互作用はCUMMINSら²⁾によって1976年に最初に報告されて以来、数多くの成績が報告されている。実験条件によって成績は一定でないが、

Table 2 Serum concentration of theophylline administered with TE-031

Theophylline 400mg/day, TE-031 300mg/day

Condition	No.	Serum concentrations ($\mu\text{g/ml}$)						Pharmacokinetic parameters		
		0	2	4	6	8	10	C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	AUC_{0-10} ($\mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$)	Cl_{TB} (ml/min)
Control	1	4.4	5.4	5.5	5.0	5.5	5.4	5.0	52.6	53.42
	2	9.4	10.3	10.7	9.8	10.1	9.1	10.7	100.3	28.06
	3	4.9	6.1	6.5	6.0	6.3	6.0	6.5	60.7	46.55
	4	7.0	9.9	9.7	10.9	10.4	9.3	10.9	98.1	29.14
	5	6.0	6.9	7.8	8.0	6.2	5.9	8.0	69.7	40.85
	Mean	6.340	7.720	8.040	7.940	7.700	7.140	8.320	76.280	39.60
	\pm S.E.	\pm 0.887	\pm 1.002	\pm 0.967	\pm 1.110	\pm 1.051	\pm 0.848	\pm 1.088	\pm 9.746	\pm 4.92
Combination Day 3	1	6.8	8.3	8.7	8.7	7.9	6.7	8.7	80.7	
	2	8.9	10.8	10.6	10.6	10.4	9.7	10.8	103.4	
	3	3.9	4.3	5.8	6.2	5.8	5.5	6.2	53.6	
	4	8.9	10.8	11.9	11.8	11.6	9.9	11.9	111.0	
	5	6.6	7.4	8.0	8.7	7.8	6.6	8.7	77.0	
	Mean	7.020	8.320	9.000	9.200	8.700	7.680	9.260	85.140	
	\pm S.E.	\pm 0.923	\pm 1.211	\pm 1.056	\pm 0.954	\pm 1.029	\pm 0.891	\pm 0.983	\pm 10.205	
Combination Day 5	1	5.5	7.4	8.6	7.9	7.3	6.7	8.6	74.6	38.40
	2	8.1	9.6	10.5	11.3	10.3	8.5	11.3	100.0	28.59
	3	5.1	5.6	6.6	8.2	8.4	7.0	8.4	69.7	40.75
	4	11.1	11.6	13.6	12.7	15.7	13.9	15.7	132.2	21.20
	5	6.7	8.0	8.1	8.3	8.0	6.5	8.3	78.0	36.55
	Mean	7.300	8.440	9.480	9.680	9.940	8.520	10.460	90.900	33.10
	\pm S.E.	\pm 1.084	\pm 1.017	\pm 1.204	\pm 0.975	\pm 1.523	\pm 1.390	\pm 1.424	\pm 11.554	\pm 3.61

Fig. 3 Serum concentration of theophylline



Condition	Cmax ($\mu\text{g/ml}$)	Tmax (h)	AUC ₀₋₁₀ ($\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$)	Cl _{TB} (ml/min)
Control	8.32 \pm 1.09	4.8 \pm 0.5	76.28 \pm 9.75	39.60 \pm 4.92
+ TE-031 (Day 3)	9.26 \pm 0.98	4.4 \pm 0.7	85.14 \pm 10.21	
+ TE-031 (Day 5)	10.46 \pm 1.42	6.4 \pm 0.7	90.90 \pm 11.55	33.10 \pm 3.61**

* : $p < 0.05$ ** : $p < 0.1$

Table 3 Serum concentration of TE-031 administered with theophylline

Condition	No.	Serum concentrations ($\mu\text{g/ml}$)						Pharmacokinetic parameters	
		0	2	4	6	8	10	Cmax ($\mu\text{g/ml}$)	AUC ₀₋₁₀ ($\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$)
Combination Day 3	1	0.19	0.27	0.51	0.35	0.25	0.21	0.51	3.61
	2	0.22	0.91	0.67	0.53	0.37	0.29	0.91	5.47
	3	0.24	0.82	0.92	0.89	0.63	0.50	0.92	7.26
	4	0.53	1.95	1.38	0.97	0.65	0.45	1.95	10.88
	5	—	—	—	—	—	—	—	—
	Mean \pm S.E.	0.295 \pm 0.158	0.987 \pm 0.701	0.870 \pm 0.379	0.685 \pm 0.294	0.475 \pm 0.196	0.362 \pm 0.135	1.072 \pm 0.615	6.693 \pm 1.629
Combination Day 5	1	0.21	0.36	0.60	0.47	0.34	0.28	0.60	4.03
	2	0.24	0.83	0.82	0.52	0.45	0.27	0.83	5.75
	3	0.26	0.26	0.69	0.56	0.39	0.28	0.69	4.34
	4	0.08	0.08	1.00	0.60	0.52	0.36	1.00	4.84
	5	—	—	—	—	—	—	—	—
	Mean \pm S.E.	0.197 \pm 0.080	0.382 \pm 0.320	0.777 \pm 0.173	0.537 \pm 0.055	0.425 \pm 0.077	0.297 \pm 0.041	0.780 \pm 0.174	4.740 \pm 0.376

EMの投与量、投与期間とTheophylline血中濃度の上昇は相関があるようであり、十分量のEMが十分な期間(5日以上)投与された場合、その上昇率は、20~50%程度と考えられる。OLについてはWEINBERGERら¹⁾は250mgのOLを1日4回、10日間投与した結果、50±6%のTheophyllineのclearanceの低下がみられたと報告している。

他方、同じマクロライド剤でもJosamycin(JM)⁹⁾、Midecamycin(MDM)¹⁰⁾あるいはRokitamycin(RKM)¹¹⁾については、Theophylline血中濃度に特に影響を及ぼさないことが報告されている。これらはいずれも16員環マクロライド剤であり、これらの過去の成績から、このTheophyllineとの相互作用はEMやOLの14員環マクロライドに限定してみられるものようである。

今回検討したTE-031も14員環マクロライド剤であるが、本剤の大きな特徴のひとつは、従来の経口マクロライド剤に比して極めて吸収性が良好で、少ない投与量で高い血中濃度が得られる点にある。1日300mgの投与量の5日間の併用で、5名のボランティアの平均で、C_{max}で1.26倍、AUCで1.19倍のTheophylline血中濃度上昇、clearanceでは16.4%の減少であり、個人差も大きかったために統計学的有意差は得られず、EMやOLに比しその影響は軽いものとも考えられる。

しかし、1日300mgの投与量は、TE-031の血中濃度および全国集計成績¹⁾の投与量からは、決して多いものではなく、今後、用量設定試験や比較試験の成績を待たねばならないが、1日400~600mgの投与量も安全性の面でも問題はないようであり、十分考え得る範囲にある。この場合、TE-031の血中濃度とTheophylline血中濃度の上昇率が、我々の成績でも相関関係にあると示唆されており、EMなどの過去の成績でもその相互作用は投与量、投与期間と相関性がみられる点から、やはり十分な注意が必要であり、Theophylline血中濃度のmonitoringなども可能なかぎり実施してみるべきと考えられる。

文 献

1) 第35回日本化学療法学会総会，新薬シンポジウム I. TE-031，盛岡，1987

- 2) CUMMINS, L. H., KAZAK, P. P. and GILLMANN, S. A. : Erythromycin's effect on theophylline blood level. *Pediatrics* 59 : 144~145, 1977
- 3) PRINCE, R. A., WING, D. S., WEINBERGER, M. M., HENDELES, L. S. and RIEGELMAN, S. : Effect of erythromycin on theophylline kinetics. *J. Allergy Clin. Immunol.* 68 : 427~431, 1981
- 4) WEINBERGER, M., HUDGEL, D., SPECTOR, S. and CHIDSEY, C. : Inhibition of theophylline clearance by troleandomycin. *J. Allergy Clin. Immunol.* 59 : 228~231, 1977
- 5) BUSKOWSKYJ, M., NAKATSU, K. and MUNT, P. W. : Theophylline reassessed. *Ann. Intern. Med.* 101 : 63~73, 1984
- 6) JONKMAN, J. H. G. and UPTON, R. A. : Pharmacokinetic drug interactions with Theophylline. *Clin. Pharmacokinetics* 9 : 309~333
- 7) NIKI, Y., SOEJIMA, R., KAWANE, H., SUMI, M. and UMEKI, S. : New synthetic quinolone antibacterial agents and serum concentration of theophylline. *Chest* 92 : 663~669, 1987
- 8) 二木芳人 : New quinolones と Theophylline, 感染症 17(4) : 23~28, 1987
- 9) BRAZIER, J. L., KOFMAN, J., FAUCON, G., PERRIN-FAYOLLE, M., LEPAPE, A. and LANOUÉ, R. : Retard délimination de la theophylline dû à la troleandomycine. Absence défaut de la josamycin. *Thérapie* 35 : 545~549, 1980
- 10) LAVARENNE, J., PAIRE, M. and TALON, O. : Influence d'un nouveau macrolide, la midécamicine, sur les taux sanguins de théophylline. *Thérapie* 36 : 451~456, 1981
- 11) ISHIOKA, T. : Effect of new macrolide antibiotics 3'-O-propinyl-Leuconycin A_s (Rokitamycin) on serum concentration of theophylline and digoxin in the elderly. *Acta Therapeutica* 13 : 17~24, 1987

EFFECT OF TE-031(A-56268), A NEW ORAL MACROLIDE ANTIBIOTIC,
ON SERUM THEOPHYLLINE CONCENTRATION

YOSHIHITO NIKI, MASAMITSU NAKAJIMA, KUNINORI TSUKIYAMA,
YOSHIHISA NAKAGAWA, SHIGENOBU UMEKI, OSAMU MORIYA,
MASATOSHI WATANABE, SUSUMU YAGI, HIROSHI KAWANE
and RINZO SOEJIMA

Division of Respiratory Disease, Department of Medicine, Kawasaki Medical School, Kurashiki, Japan

The effect of TE-031(A-56268), a new macrolide antibiotic, on the concentration of theophylline in the blood was investigated in 5 healthy adult male volunteers.

First, the subjects were orally administered 400 mg/day of a slow-release preparation of theophylline for 4 days, and blood was collected on the fourth day as the control. Then, for the next 5 days, TE-031 was concomitantly administered in an oral dosage of 300 mg/day, and blood samples were collected on the 3rd and 5th days of this combined administration. The concentrations of theophylline in those blood samples were compared with the level in the control blood sample.

The results indicated that the blood concentrations of theophylline on both the 3rd and 5th days of the combined administration were, when evaluated in terms of the mean peak level for the 5 volunteers and the area under the concentration curve, slightly elevated. The total body clearance of theophylline on the 5th day was decreased by 16.4%. However, there were no statistically significant differences relative to the control values.

In conclusion, it was surmised that the effect of 300 mg/day of concomitantly-administered TE-031 on the blood concentration of theophylline is less than the effects of erythromycin and oleandomycin.