

ラットにおける theophylline と enoxacin の相互作用

水木 康之・山口 俊和・関根 豊・橋本 昌久

大日本製薬株式会社総合研究所*

二木 芳人・副島 林造

川崎医科大学呼吸器内科

(平成元年3月8日受付)

Theophylline (TP) と enoxacin (ENX) の相互作用の機構を明らかにするために、TP の血漿中および尿中濃度に及ぼす ENX 併用投与の影響をラットを用いて検討し、以下の結果を得た。

1. TP 15 mg/kg を1回と、ENX 50, 100 および 300 mg/kg を3回ラットに経口併用投与した時 (ENX 併用群)、TP の最高血漿中濃度には ENX 非併用群と差は認められなかったが、TP の血漿中消失半減期は、ENX 非併用群の 3.8 時間から、それぞれ 4.7, 6.0 および 7.4 時間に延長した。

2. ENX 300 mg/kg を1日3回3日間前処置しても、翌日の TP の血漿中消失半減期 (3.7 時間) は、ENX 非併用群の値 (3.8 時間) と差がなく、ENX の前日までの投与は血漿中消失半減期に影響を及ぼさなかった。

3. TP 15 mg/kg を1日2回および ENX 300 mg/kg を1日3回反復併用投与すると、TP の血漿中濃度は3日目に定常状態に達し、最高血漿中濃度が併用投与1日目の 1.4 倍に上昇した。

4. TP (15 mg/kg, 1回) と ENX (300 mg/kg, 3回) を併用投与時、未変化の TP の尿中排泄量は ENX 非併用群の 25.6% (% of the dose) から 45.0% に増加したのに対し、代謝物である 1-メチル尿酸および 1,3-ジメチル尿酸の排泄量は、それぞれ ENX 非併用群の 16.7% および 27.4% から 8.2% および 13.5% に減少した。この時 TP の腎クリアランスは変動しなかったが、全身クリアランスが ENX 非併用群の 103 ml/kg/h から 62 ml/kg/h に、代謝クリアランスも 78 ml/kg/h から 35 ml/kg/h に減少した。

5. TP と ENX 併用投与時における血漿中 TP 濃度の上昇は、ENX が TP の代謝クリアランスを低下させる結果、TP の血漿中消失半減期が遅延したことによると推測される。なお、ラットでもヒト同様の相互作用が見られたことから、本法はヒトでの TP とピリドンカルボン酸系薬剤の相互作用のスクリーニングに使用可能であると考えられる。

Key words : Enoxacin, Theophylline, 相互作用, 代謝

Theophylline (TP, Fig. 1) は気管支喘息治療薬とし臨床で頻用されている薬剤のひとつである。本薬剤の効血漿中濃度は 10~20 $\mu\text{g/ml}$ と範囲が狭く、20 $\mu\text{g/ml}$ 以上は中毒域に相当する²⁾ため、血漿中 TP 濃を変動させる薬剤との併用時にしばしば副作用が認められることがある。WIJNANDS らは TP と合成抗菌剤 enoxacin (ENX, Fig. 1) を併用投与した患者で、血中 TP 濃度が有意に上昇し、嘔気、胃部不快感、ふらき、頭痛等の TP 過剰に伴うと考えられる副作用の出をみたと報告している^{3,4)}。二木らも日本人志願者を

用いた試験でほぼ同様の傾向を報告している^{5,6)}。両剤併用投与時にみられる血漿中 TP 濃度上昇について、

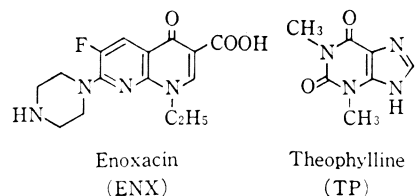


Fig. 1. Chemical structures of enoxacin (ENX) and theophylline (TP)

WIJNANDS らは ENX が TP の肝クリアランスを低下させるためではなからうかと推測している⁴⁾が、その詳細は明らかではない。

今回、著者らは TP と ENX の相互作用の機構を明らかにするために、血漿中および尿中 TP 濃度への ENX 併用投与の影響について、ヒトと TP 代謝が類似するラットを用いて検討したのでその結果を報告する。

I. 実験材料および方法

1. 薬物および試薬

ENX は大日本製薬株式会社総合研究所で合成された。TP は和光純薬より購入した。TP の代謝物の 1-メチル尿酸 (1-MU) は Fluka AG. より、1,3-ジメチル尿酸 (1,3-DMU) は Aldrich Chemical Co. より購入した。その他の試薬は和光純薬の特級品を用いた。

2. 実験動物

雄性 Wistar 系ラット (体重 200~250 g) を使用した。実験期間中、水および飼料は自由に摂取させた。

3. 薬物の投与

1) TP 単回併用投与試験

ENX を 0.5% トラガント液に懸濁し、50, 100 および 300 mg/kg を各 2 ml/kg の投与液量で 4 時間毎に 3 回ラットに経口投与した。ENX 初回投与 2 時間後に蒸留水に溶解した TP 15 mg/kg を 3 ml/kg の投与液量で 1 回経口投与した。これらの投与量は、両剤のラット血漿中濃度が臨床濃度にはほぼ対応するように設定されたもので、ENX 50, 100 および 300 mg/kg は、それぞれ臨床での 1 日 300 mg (分 3), 600 mg (分 3) および 800 mg (分 2, 西ドイツでの使用) 投与後の定常状態における最高血漿中 ENX 濃度に対応する^{5,7)}。ENX 非併用群 (コントロール群) には 0.5% トラガント液を 2 ml/kg の投与液量で経口投与した。また、ENX 300 mg/kg を 1 日 3 回 (4 時間毎) 3 日間の経口投与により前処置し、4 日目に ENX (0 および 300 mg/kg のみ) と TP (15 mg/kg) を前述の併用スケジュールで投与し、ENX 前処置の影響を検討した。

2) TP 反復併用投与試験

TP 15 mg/kg を 1 日 2 回 (0 および 10 時間) および ENX 300 mg/kg を 1 日 3 回 (0, 5 および 10 時間) 2 日間経口投与した後、3 日目に同投与量の TP (1 回) および ENX (3 回, TP 投与直前および投与後 5, 10 時間) を経口投与した。

4. 試料の採取

TP を投与後、所定の時間に心臓穿刺により採血した。血液を直ちに遠心分離し、血漿を分析時まで凍結保存した。尿の採取は、TP 投与後動物を一匹ずつ代謝ケージに入れ、24 時間にわたって行ない、得られた尿を分

析時まで凍結保存した。

5. 血漿中、尿中の TP および代謝物の定量

血漿中、尿中の TP および代謝物の定量は高速液体クロマトグラフィー (HPLC) で行なった。

1) 血漿中 TP の定量

MUIR らの方法⁹⁾を一部改良して次のように行なった。血漿 0.1 ml に内部標準物質 (7-(2-ヒドロキシエチル)-1,3-ジメチルキサンチン, 東京化成) を含むアセトニトリル 0.2 ml を加え良く攪拌後、遠心分離した。その上清を 50°C で空気気流下蒸発乾固させ、残渣を移動相で再溶解して HPLC に注入した。

2) 尿中 TP および代謝物の定量

MUIR らの方法⁹⁾に従い、尿 1 ml に硫酸アンモニウム 2 g と 0.15 M 硫酸水素テトラブチルアンモニウム 1 ml を加え、混合物の pH を 6 に調整した後、クロロホルム-酢酸エチル-イソプロピルアルコール (45:45:10) で抽出し、HPLC により定量した。

6. 血漿中および尿中 TP 濃度の解析

見かけの消失速度定数 (k_{e1}) は血漿中濃度-時間曲線より線形最小二乗法を用いて求めた。また、血漿中濃度-時間曲線下面積 (AUC_{0-24}) は台形法により計算した。消失半減期 ($t_{1/2}$)、全身クリアランス (Cl_{tot})、腎クリアランス (Cl_{ren})、代謝クリアランス (Cl_{met}) および分布容積 (V_d) は次式より計算した。

$$t_{1/2} = 0.693/k_{e1}, Cl_{tot} = D/AUC_{0-24}, Cl_{ren} = A/AUC_{r-U}, Cl_{met} = Cl_{tot} - Cl_{ren}, V_d = Cl_{tot}/k_{e1}$$

ここで、 D は TP の投与量 (15 mg/kg), A は未変化 TP の尿中排泄量である。

統計学的解析は、STUDENT の t 検定で行なった。

II. 結果

1. TP の血漿中濃度への ENX の影響

1) ENX の 1 日間併用投与の影響

ENX 50, 100 および 300 mg/kg を 1 日 3 回経口投与したラット (ENX 併用群) および ENX 非併用群に TP 15 mg/kg を 1 回経口投与した後の TP の平均血漿中濃度推移を Fig. 2 に、薬動学的パラメータを Table 1 に示す。両剤の投与量はラット血漿中濃度が臨床血漿中濃度に対応するように設定されたが、TP の最高血漿中濃度 (C_{max}) は 10~20 $\mu\text{g/ml}$ の有効臨床濃度の中間に、ENX の C_{max} は 50, 100 および 300 mg/kg 投与時にそれぞれ予想されたように臨床での 1 日 300 mg (分 3), 600 mg (分 3) および 800 mg (分 2) 投与後の定常状態における C_{max} にはほぼ対応した。

TP の C_{max} は ENX 非使用群で 15.6 $\mu\text{g/ml}$, ENX 50, 100 および 300 mg/kg 投与群ではそれぞれ 17.4, 16.5 および 16.5 $\mu\text{g/ml}$ と、いずれの ENX 併用群も

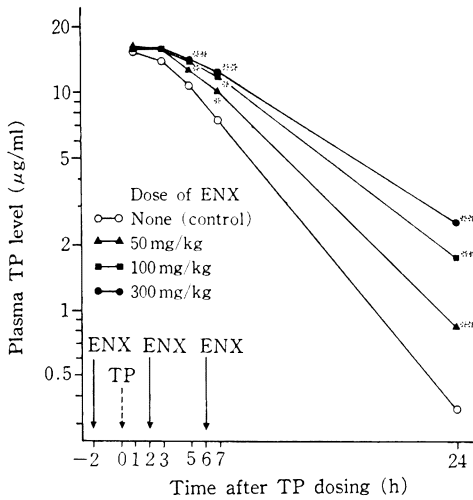


Fig. 2. Plasma levels of theophylline (TP) after a single oral dose (15 mg/kg) in control rats and rats treated three times orally with enoxacin (ENX)

Each plotting is the mean for five animals
Statistical significance compared with the control values : * : P<0.05 and ** : P<0.01

併用群との間に統計学的に有意な差は認められなかった。また、TPの C_{max} 到達時間(T_{max})および分布容積(V_d)においても有意な変化はみられなかった。一方、TPの血漿中消失半減期($t_{1/2}$)はENXの50, 100および300 mg/kgの併用投与によって、非併用群の3.8時間からそれぞれ4.7, 6.0および7.4時間に有意に延長し、ENXの投与量に依存した遅延がみられた。

2) ENXの前処置の影響

ENX 300 mg/kgを1日3回3日間前処置したラットに、4日目TP 15 mg/kgを単独あるいはTPとENX

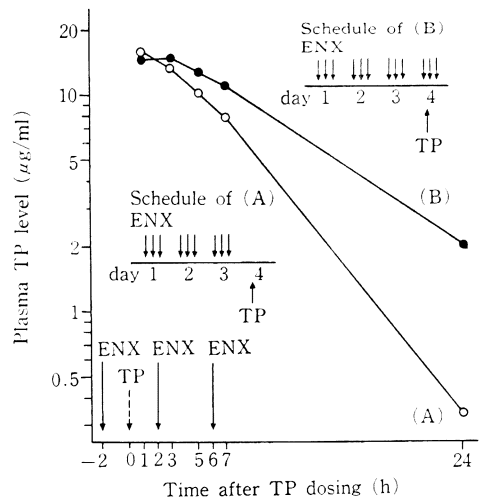


Fig. 3. Effect of 3-day pretreatment with enoxacin (ENX, 300 mg/kg three times daily) on plasma levels of theophylline (TP) after a single oral dose (15 mg/kg) in control rats (A) and rats treated three times orally with ENX(300 mg/kg)

Each plotting is the mean for five animals

(300 mg/kg)を併用投与後のTPの平均血漿中濃度推移をFig. 3に示す。ENX前処置後、TPを単独投与した群における血漿中TP濃度(Fig. 3(A))は、いずれの測定時点においても、ENXを前処置しない時の結果、すなわちFig. 2のENX非併用群とはほぼ一致しており、TPの $t_{1/2}$ も3.7時間と有意な変化がみられなかった。また、TPとENXを併用投与した群(Fig. 3(B))は、TPの血漿中濃度および $t_{1/2}$ (7.0時間)においてほぼFig. 2のENX併用群と同様で、前処置をしない群と有意差は認められなかった。したがって、ENXの前日ま

Table 1. Pharmacokinetic parameters of theophylline after a single oral dose (15mg/kg) in control rats and rats treated three times orally with enoxacin (ENX)

Dose of ENX	C_{max} (µg/ml)	T_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	V_d (l/kg)
None (control)	15.6±1.1	1.8±0.5	3.8±0.1	0.58±0.03
50 mg/kg	17.4±1.1	2.0±0.6	4.7±0.3*	0.54±0.03
100 mg/kg	16.5±0.6	2.6±0.7	6.0±0.6*	0.56±0.07
300 mg/kg	16.5±1.0	2.6±0.7	7.4±0.8**	0.60±0.03

Each value is the mean±SE for five animals.
Statistical significance when compared with the control values :
* : P<0.05 and ** : P<0.01.
 C_{max} : maximum plasma level, T_{max} : time of C_{max} , $t_{1/2}$: plasma elimination half-life and V_d : volume of distribution.

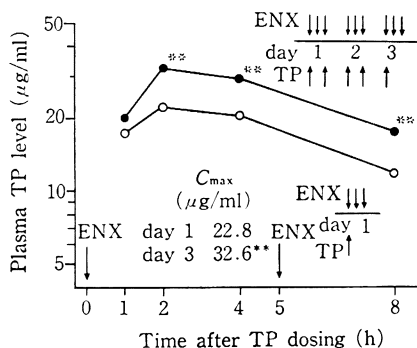


Fig. 4. Plasma levels of theophylline (TP) after single (○—○) and repeated (●—●) oral doses (15 mg/kg) in rats treated orally with enoxacin (ENX, 300 mg/kg three times daily) Each value is the mean for four animals Statistical significance when compared with the control values : ** : $P < 0.01$

での投与は TP の血漿中濃度および $t_{1/2}$ に影響を及ぼさないことが明らかとなった。また、このことは ENX の投与を中止すると速やかに影響が消失し、翌日まで効果が持続しないことを示している。

3) ENX, TP 反復併用投与時の TP の血漿中濃度推移

臨床での投与回数を考慮し、ラットに TP 15 mg/kg を 1 日 2 回および ENX 300 mg/kg を 1 日 3 回反復併用投与後 3 日目の TP の平均血漿中濃度推移を、1 日目のそれと比較した (Fig. 4)。3 日目の TP 投与後 1 時間における TP の血漿中濃度は 1 日目の 1.2 倍であったが、 C_{max} に達した投与後 2 時間の値は 32.6 $\mu\text{g/ml}$ で、1 日目 (22.8 $\mu\text{g/ml}$) の 1.4 倍に上昇した。また、他の測定時点の血漿中濃度においても 3 日目に有意な上昇が認められた。これは TP の $t_{1/2}$ の延長によるものと推測される。これらの結果より、ヒトで報告されたような TP

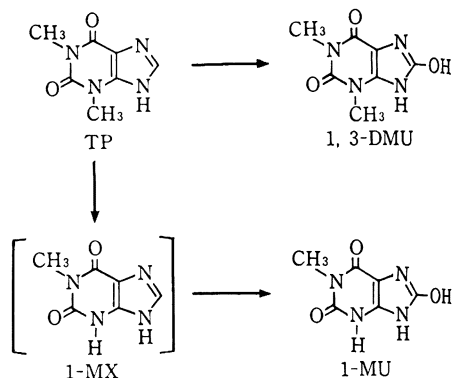


Fig. 5. Metabolic pathways of theophylline (TP) in rats
1, 3-DMU : 1, 3-dimethyluric acid, 1-MX : 1-methylxanthine and 1-MU : 1-methyluric acid

と ENX の相互作用 (血漿中 TP 濃度の上昇) がラットで再現可能であることが明らかにされた。

2. TP の尿中排泄への ENX の影響

ラットにおいて TP は一部は未変化体として、または肝薬物代謝酵素系により、主として Fig. 5 に示す経路で水酸化あるいは脱メチル化された 1-MU および 1, 3-DMU として尿中に排泄される^{10,11)}。今回、TP 投与後これら未変化体と代謝物の尿中排泄に及ぼす ENX 併用投与の影響について検討した。

1) ENX の 1 日間併用投与の影響

ENX 併用群 (300 mg/kg を 3 回) および ENX 非併用群における TP (15 mg/kg) 単回投与後 24 時間までの TP および上記代謝物の尿中排泄量を Table 2 に示す。未変化の TP は、ENX 非併用群では投与量の 25.6% が尿中に排泄されたが、ENX を併用投与すると 45.0% に有意に上昇した。一方、1-MU および 1, 3-DMU の排泄量は、ENX 非併用群ではそれぞれ 16.7%

Table 2. Twenty-four-hour urinary excretion of theophylline (TP) and its metabolites after a single oral dose (15 mg/kg) in control rats and rats treated three times orally with enoxacin (ENX, 300 mg/kg)

Group	Urinary excretion (% of the dose)			
	unchanged TP	1-MU	1, 3-DMU	total
Control	25.6 ± 1.8	16.7 ± 1.0	27.4 ± 1.9	69.7 ± 4.0
ENX	45.0 ± 0.8**	8.2 ± 0.7**	13.5 ± 0.7**	65.6 ± 1.2

Each value is the mean ± SE for five animals.

Statistical significance when compared with the control values : ** : $P < 0.01$.

1-MU : 1-methyluric acid and 1, 3-DMU : 1, 3-dimethyluric acid.

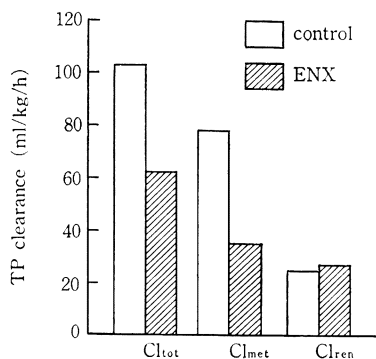


Fig. 6. Total body (Cl_{tot}), renal (Cl_{ren}) and metabolic (Cl_{met}) clearance of theophylline (TP) after a single oral dose (15 mg/kg) in control rats and rats treated three times orally with enoxacin (ENX, 300 mg/kg)

Each value is the mean for five animals

および 27.4% であったのに対し、ENX 併用群では 8.2% および 13.5% と有意に減少した。TP および代謝物の総排泄量には ENX 併用群と非併用群との間に有意な差は認められなかった。

2) TP のクリアランス

ENX 併用群 (300 mg/kg を 3 回) および ENX 非併用群における TP (15 mg/kg) 単回投与後の TP の平均全身クリアランス (Cl_{tot})、腎クリアランス (Cl_{ren}) および代謝クリアランス (Cl_{met}) を Fig. 6 に示す。ENX 併用群の Cl_{tot} は、ENX 非併用群の 103 ml/kg/h から 62 ml/kg/h に、 Cl_{met} も 78 ml/kg/h から 35 ml/kg/h に減少した。一方、 Cl_{ren} には ENX 併用群 (27 ml/kg/h) と非併用群 (25 ml/kg/h) との間に差は認められなかった。したがって、 Cl_{tot} の低下は、 Cl_{met} の低下に起因することが明らかとなった。

以上の ENX, TP 併用投与時の TP の血漿中濃度および尿中排泄量の検討結果より、ENX を併用投与すると TP の Cl_{met} が低下するため、TP の $t_{1/2}$ が延長し、両剤反復投与時 TP の血漿中濃度が上昇するものと考えられる。

III. 考 察

1. TP の血漿中濃度に及ぼす ENX の影響

ヒトで報告された TP と ENX の相互作用の機構を明らかにする目的で、ヒトと TP の代謝が類似しているラット¹¹⁻¹³⁾を用いて、血漿中 TP 濃度に及ぼす ENX 併用投与の影響について検討した。その結果、臨床有効血漿中濃度が得られる用量の両剤をラットに併用投与した時、TP の C_{max} 、 T_{max} および V_d には変化がみられなかったが、 $t_{1/2}$ が有意に延長した (Table 1)。このこと

は、ENX が TP の吸収および分布過程には影響を及ぼさず、TP の消失過程に影響を与えることを示唆している。TP の体内からの消失には主として肝臓での代謝 (Cl_{met}) と腎臓からの排泄 (Cl_{ren}) が関与していると報告されており^{10,14)}、ENX はこれらのいずれかあるいは両者を低下させるものと推測された。

一方、Fig. 3 に示すように、高用量 (300 mg/kg) の ENX を前処置しても翌日の TP の $t_{1/2}$ には影響を及ぼさず、両剤反復併用時の $t_{1/2}$ は 1 日目の値から変化しないと考えられることから、初日併用投与時の $t_{1/2}$ ($=0.693/k_{el}$) を用いて反復投与後の血漿中濃度を次式により推測することが可能である。

$$C_n = \frac{D \cdot k_{ab}}{V_d(k_{ab} - k_{el})} \left(\frac{1 - e^{-n k_{el} \tau}}{1 - e^{-k_{el} \tau}} e^{-k_{el} t} - \frac{1 - e^{-n k_{ab} \tau}}{1 - e^{-k_{ab} \tau}} e^{-k_{ab} t} \right) \quad (1)$$

ここで、 C_n は n 回目投与後 t 時間の血漿中濃度、 k_{ab} は吸収速度定数および τ は投与間隔である。

本式を用いて Fig. 4 における 両剤併用投与 1 日目の値から、定常状態に達した 3 日目の TP の C_{max} を計算すると、3 日目に 1 日目の 1.4 倍に上昇することが示され、この計算値は実測値 (1.4 倍) と一致した。この結果より、反復併用投与時における血漿中 TP 濃度の上昇は、 $t_{1/2}$ の遅延によることが明らかにされた。したがって、初日併用投与時の $t_{1/2}$ は、相互作用の程度の指標となりうるものと考えられる。

2. TP の尿中排泄に及ぼす ENX の影響

TP の尿中排泄に及ぼす ENX の影響を検討した結果、ENX の併用投与によって未変化の TP の尿中排泄量が上昇し、代謝物 (1-MU および 1,3-DMU) の排泄量が減少した (Table 2)。また、血漿中および尿中 TP 濃度の解析では、ENX は TP の Cl_{ren} にはまったく影響を与えないが、 Cl_{met} を著しく減少させることが示された (Fig. 5)。これらより、ENX は TP の代謝を抑制することが明らかとなった。ラットにおいて TP の代謝は、主として肝薬物代謝酵素系によって行なわれ¹⁰⁾、本酵素活性は種々の因子 (薬物¹⁴⁾、喫煙¹⁵⁾、肝疾患¹⁶⁾など) によって影響を受ける。これまでに TP の $t_{1/2}$ を延長させ、あるいは TP のクリアランスを低下させる薬物として cimetidine¹⁷⁾、etintidine¹⁸⁾ および propoxyphene¹⁹⁾ などが報告されているが、これらはいずれも肝薬物代謝酵素活性を低下させることが知られている²⁰⁻²²⁾。ENX もこれらの薬物と同様に肝薬物代謝酵素活性を低下させる (すなわち Cl_{met} を低下させる) 結果、TP の $t_{1/2}$ を延長させ、反復併用投与時 TP の血漿中濃度を上昇させるものと考えられる。

一般に、外因性化合物が肝薬物代謝酵素活性を低下させる主な原因として、四塩化炭素投与時にみられるような酵素量の減少²³⁾ (酵素活性低下が長期間持続する場合は少なくない) および SKF-525 A など多くの酵素阻害剤共存下で認められる酵素反応の阻害²⁴⁾ が知られている。ENX による TP 代謝に関与する肝薬物代謝酵素活性の低下は、ENX の TP の $t_{1/2}$ に及ぼす影響が投与量に依存している (Fig. 2) ことおよび高用量の ENX を前処置しても影響が翌日まで持続しない (Fig. 3) ことから、酵素量の減少に基づくものではなく、後者のように ENX が酵素反応の場に共存した時のみ (たとえば TP の酵素への結合を阻害することなどにより) 生じるものと推測される。

Cytochrome P-450 は代表的な肝薬物代謝酵素群としてミクロソームに存在し、フェノバルビタールで誘導されるアイソザイム (P-450) と 3-メチルコランズレンで誘導されるアイソザイム (P-448) に大別される²⁵⁾。TP の代謝には主として P-448 が関与すると考えられている¹⁰⁾ ことから、ENX による TP の代謝酵素活性の低下は、P-448 活性の阻害に基づく可能性が示唆された。そこで、ラットに ENX 投与時、P-448 活性の指標であるゾキサゾールアミンの麻痺時間²⁶⁾ および P-450 活性の指標のペントバルビタールの睡眠時間²⁷⁾ を測定した。その結果、ENX はゾキサゾールアミンの麻痺時間を有意に延長させたが、ペントバルビタールの睡眠時間には影響

Table 3. Zoxazolamine (ZXA) paralysis time and pentobarbital (PB) sleeping time in control rats and rats treated once orally with enoxacin (ENX, 300 mg/kg)

Group	ZXA paralysis	PB sleeping
	(min)	(min)
Control	77 ± 9	80 ± 10
ENX	126 ± 13*	87 ± 6

ZXA or PB (each 50 mg/kg) was intraperitoneally injected to animals at 0.5 h after ENX dosing (for detailed methods, see refs. 26 and 27).

Each value is the mean ± SE for seven animals. Statistical significance when compared with the control values: * : P < 0.05.

を及ぼさなかった (Table 3)。これらの結果より、ENX は P-448 活性のみを特異的に低下させることが示された。多くの薬物の代謝に関与している P-450 と比較して、P-448 はきわめて平面性の高い化合物に対してのみ代謝活性を示し、基質特異性の高い酵素であることが知られている²⁸⁾。したがって、ENX の及ぼす影響は TP など少数の薬物の代謝に限られ、P-450 による他の薬物の代謝においてはみられないものと推測される。

3. TP とピリドンカルボン酸系薬剤の相互作用のスクリーニング

Table 4. Plasma elimination half-lives ($t_{1/2}$) of theophylline (TP) after a single oral dose (15 mg/kg) in rats treated three times with various pyridonecarboxylic acids and comparison of increases in the calculated maximum plasma level (C_{max}) of TP at steady state in the rats with those in the reported C_{max} level of TP in humans

Group	Dose (mg/kg)	$t_{1/2}$ (h)	Increase in C_{max} relative to control	
			Rat	Human
Control	—	3.8 ± 0.1	1	1
ENX	300, p.o.	7.4 ± 0.8**	1.6	1.6
CPFX	50, i.p.	6.8 ± 1.1*	1.4	1.3
NFLX	50, i.p.	5.3 ± 0.5*	1.2	1.1
OFLX	50, p.o.	4.2 ± 0.2	1.1	1.1
Oxo-ENX	50, i.p.	4.7 ± 0.4	1.1	—

Each $t_{1/2}$ value is the mean ± SE for five animals.

The C_{max} levels in rats were calculated by using the equation (1) (see Discussion) and those in humans were reported by NIKI et al.⁶⁾

Statistical significance when compared with the control value: * : P < 0.05 and ** : P < 0.01.

ENX : enoxacin, CPFX : ciprofloxacin, NFLX : norfloxacin, OFLX : ofloxacin and Oxo-ENX : 4'-oxo-metabolite (major metabolite) of ENX.

ラットでヒトと同様の相互作用がみられたことから、本法が TP と他のピリドンカルボン酸系薬剤の相互作用のスクリーニング法として利用できることが示唆された。そこで、Fig. 2 に示した投与スケジュールに従い、臨床血漿中濃度が得られる投与量*のピリドンカルボン酸系薬剤で3回処置したラットに TP (15 mg/kg) を単回投与し、その時の TP の $t_{1/2}$ より式①に従って定常状態における TP の C_{max} を計算し、非併用投与時の定常状態における C_{max} と比較した。Table 4 に示すように、相互作用の程度を非併用投与時に対する C_{max} の上昇率でみた時、ラットにおける上昇率はヒトで測定されている上昇率⁶⁾ とほぼ一致した。したがって、本法は相互作用のスクリーニング法として有用であろうと考えられる。なお、ENX の主代謝物であるオキソ-ENX (Oxo-ENX) は、TP の $t_{1/2}$ に影響を与えなかった。

謝 辞

本研究に際し有益な御助言をいただきました大日本製薬株式会社研究開発本部清水當尚本部長に感謝します。

* ラットに経口投与時、臨床血漿中濃度に達しないピリドンカルボン酸系薬剤については、腹腔内投与により血漿中濃度を調整した。

文 献

- 1) HENDELS L, WEINBERGER M, JOHNSON G: Monitoring serum theophylline levels. *Clin Pharmacol* 3: 294~312, 1978
- 2) WEINBERGER M, MATTHEY R A, GINCHANSKY E J, CHIDSEY C A, PETTY T L: Intravenous aminophylline dosage. *J Am Med Assoc* 235: 2110~2113, 1976
- 3) WIJNANDS W J A, VAN HERWAADEN C L A, VREE T B: Enoxacin raises plasma theophylline concentrations. *Lancet* 2: 108~109, 1984
- 4) WIJNANDS W J A, VREE T B, VAN HERWAADEN C L A: Enoxacin decreases the clearance of theophylline in man. *Br J Clin Pharmacol* 20: 583~588, 1985
- 5) 二木芳人, 川根博司, 岸本寿男, 角 優, 副島林造: Enoxacin の Theophylline 徐放製剤の血漿中濃度に及ぼす影響の検討。呼吸 6: 306~312, 1986
- 6) NIKI Y, SOEJIMA R, KAWANE H, SUMI M, UMEKI S: New synthetic quinolone antibacterial agents and serum concentration of theophylline. *Chest* 92: 663~669, 1987
- 7) 山口俊和, 鈴木玲子, 関根 豊: AT-2266 の体内動態Ⅲ ヒトにおける AT-2266 と代謝物の血漿中濃度および尿中排泄。Chemotherapy 32(S-3): 109~116, 1984
- 8) MUIR K Y, KUNITANI M, RIEGELMAN S: Improved high-performance liquid chromatographic assay for theophylline in plasma and saliva in the presence of caffeine and its metabolites and comparisons with three other methods. *J Chromatogr* 231: 73~82, 1982
- 9) MUIR K T, JONKMAN H G, TANG D, KUNITANI M: Simultaneous determination of theophylline and its metabolites in urine by reversed-phase ion-pair high-performance liquid chromatography. *J Chromatogr* 221: 85~95, 1980
- 10) LOHMANN S M, MIECH R P: Theophylline metabolism by the rat liver microsomal system. *J Pharmacol Exp Ther* 196: 213~225, 1976
- 11) VAN GENNIP A H, GRIFT J, VAN BREE-BLOM E J: Urinary excretion of methylated purines in man and in the rat after the administration of theophylline. *J Chromatogr* 163: 351~362, 1979
- 12) BIRKETT D J, DAHLQVIST R, MINERS J O, LEO A, BILLING B: Comparison of theophylline and theobromine metabolism in man. *Drug Metab Dispos* 13: 725~728, 1985
- 13) TEUNISSEN M W E, BRORENS I O N, GEERLINGS J M, BREIMER D D: Dose-dependent elimination of theophylline in rats. *Xenobiotica* 15: 165~171, 1985
- 14) WILLIAMS J F, LOWITT S, SZENTIVANYI A: Effects of phenobarbital and 3-methylcholanthrene pretreatment on the plasma half-life and urinary excretion profile of theophylline and its metabolites in rats. *Biochem Pharmacol* 28: 2935~2940, 1979
- 15) HORAI Y, ISHIZAKI T, SASAKI T, CHIBA K, SUGANUMA T, ECHIZEN H, OHNISHI A: Bioavailability and pharmacokinetics of theophylline in plain uncoated and sustained-release dosage forms in relation to smoking habit I. Single dose study. *Eur J Clin Pharmacol* 24: 79~87, 1983
- 16) PIAFSKY K, SITAR D S, RANGNO R E, OGLVIE R I: Theophylline disposition in patients with hepatic cirrhosis. *New Engl J Med* 296: 1495~1497, 1977
- 17) GRYGIEL J J, MINERS J O, DREW R, BIRKETT D J: Differential effects of cimetidine on theophylline metabolic pathways. *Eur J Clin Pharmacol* 26: 335~340, 1984
- 18) HUANG S, WEINTRAUB H S, MARRIOTT T B, MARINAN B, ABELS R, LEESE P T: Etintidine-theophylline interaction study in humans. *Biopharm Drug Dispos* 8: 561~569, 1987
- 19) ROBSON R A, MINER J O, WHITEHEAD A G, BIRKETT D J: Specificity of the inhibitory

- effect of dextropropoxyphene on oxidative drug metabolism in man : effects on theophylline and tolbutamide disposition. *Br J Clin Pharmac* 23 : 772~775, 1987
- 20) RENDIC S, SUNJIC V, TOSO R, KAJFEZ F : Interaction of cimetidine with liver microsomes. *Xenobiotica* 9 : 555~564, 1979
- 21) SCHULS M, SCHMOLDT A : Interaction of the histamine H₂-receptor antagonist etintidine with rat liver cytochrome P-450 : a comparison with cimetidine. *Arch Pharmac* 336 : 453~458, 1987
- 22) PETERSON G R, HOSTETLER R M, LEHMAN T, PATRICK COVAULT H : Acute Inhibition of oxidative drug metabolism by propoxyphene (DARVON). *Biochem Pharmac* 28 : 1783~1789, 1979
- 23) VAINIO H, PARKKI M G, MARNIEMI J : Effects of aliphatic chlorohydrocarbons on drug-metabolizing enzymes in rat liver *in vivo*. *Xenobiotica* 6 : 559~604, 1976
- 24) TESTA B : Inhibitors of cytochrome P-450s and their mechanism of action. *Drug Metab Rev* 12 : 1~117, 1981
- 25) IOANNIDES C, PARKE D V : The cytochrome P-448-a unique family of enzymes involved in chemical toxicity and carcinogenesis. *Biochem Pharmac* 36 : 4197~4207, 1987
- 26) CONNY A H, DAVISON C, GASTEL R, BURNS J J : Adaptive increases in drug-metabolizing enzymes induced by phenobarbital and other drugs. *J Pharmac Exp Ther* 130 : 1~8, 1960
- 27) KITAGAWA H : Studies on drug metabolism. I. Effect of respiratory oxygen on the duration of pentobarbital induced sleep. *Chem Pharm Bull* 16 : 1589~1592, 1968
- 28) LEWIS D F V, IOANNIDES C, PARKE D V : Molecular dimensions of the substrate binding site of cytochrome P-448. *Biochem Pharmac* 33 : 2179~2186, 1986

INTERACTION OF ENOXACIN WITH
THEOPHYLLINE IN RATSYASUYUKI MIZUKI, TOSHIKAZU YAMAGUCHI, YUTAKA SEKINE
and MASAHISA HASHIMOTOResearch Laboratories, Dainippon Pharmaceutical Co., Ltd.,
33-94, Enoki-cho, Suita, Osaka 564, Japan

YOSHIHITO NIKI and RINZO SOEJIMA

Division of Respiratory Diseases, Department of Medicine, Kawasaki Medical School

In order to elucidate the mechanism of interaction of enoxacin (ENX) with theophylline (TP), we investigated the effect of ENX on the plasma and urine levels of TP in rats. The results were as follows.

1. Three concomitant oral doses of ENX at 50, 100 and 300 mg/kg with TP (15 mg/kg once orally) prolonged the plasma elimination half-life of TP from the control value of 3.8 h to 4.7, 6.0 and 7.4 h. However, treatment with ENX did not affect the maximum plasma level of TP.

2. After 3-day pretreatment with ENX (300 mg/kg three times daily), the TP half-life on the fourth day (3.7 h) was similar to the control value (3.8 h) described above, showing only a short-lasting effect of ENX on the TP half-life.

3. In the 3-day repeated concomitant dose test of ENX (300 mg/kg three times daily) with TP (15 mg/kg twice daily), the maximum plasma TP level on the third day (in steady state) rose 1.4-fold over that on the first day.

4. In rats treated with ENX (300 mg/kg three times), 24-h urinary excretion of unchanged TP after a single TP dose (15 mg/kg) increased from the control level of 25.6% (of the dose) to 45.0%, while those of 1-methyluric acid and 1,3-dimethyluric acid (TP metabolites) comparably decreased from 16.7% and 27.4% to 8.2% and 13.5%, respectively. Pharmacokinetic analysis demonstrated that treatment with ENX remarkably decreased total body clearance of TP from the control value of 103 ml/kg/h to 62 ml/kg/h and metabolic clearance from 78 ml/kg/h to 35 ml/kg/h, but did not change renal clearance (27 ml/kg/h) from the control value (25 ml/kg/h).

5. Consequently, an increase in the plasma TP level after repeated doses of ENX and TP is probably attributable to prolongation of the TP half-life based on the reduced metabolic clearance of TP by ENX.

Since these interactions of ENX with TP observed in rats are similar to those reported in humans, the magnitude of interactions of other pyridonecarboxylic acids with TP are possibly predictable by the methods described.