

新経口合成抗菌剤FleroxacinのTheophylline血中濃度に及ぼす影響

二木芳人・田坂佳千・岸本寿男・中島正光・築山邦規

中川義久・梅木茂宣・日野二郎・沖本二郎

矢木 晋・川根博司・副島林造

川崎医科大学呼吸器内科*

新しい経口pyridone-carboxylic acid系合成抗菌剤fleroxacinにつき、5名の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を検討した。

あらかじめ4日間1日400mgの徐放性経口theophylline製剤を投与して、4日目にコントロールの採血を行い、その後5日間fleroxacin1日400mgを併用し、併用3日、5日目に採血し、theophylline血中濃度をコントロール値と比較した。また同時に尿中theophylline代謝物の組成変化も検討した。

併用3日、5日目のtheophyllineの最高血中濃度、血中濃度曲線下面積およびtotal body clearanceのいずれのパラメーターでも有意の差はみられず、また尿中theophylline代謝物組成にもfleroxacin併用による変化はみられなかった。

以上の結果、fleroxacinとtheophyllineとの薬物相互作用はなく、臨床的にその併用は問題ないものと考えられた。

Key words: Fleroxacin, Theophylline, 薬物相互作用

杏林製薬中央研究所で新しく開発された経口pyridone-carboxylic acid系合成抗菌剤fleroxacinは、既存の同系抗菌剤であるnorfloxacin(NFLX), ofloxacin(OFLX), enoxacin(ENX)あるいはciprofloxacin(CPFX)などに比し、極めて良好な吸収性とそれに伴う高い血中・組織中濃度を示し、さらに半減期も約10時間と長いことを大きな特徴とする。したがって1日2回もしくは1回投与で急性、慢性の各種感染症に高い有用性が期待され、呼吸器感染症もその例外ではない。

他方、これらpyridone-carboxylic acid系合成抗菌剤の一部のものが、気管支拡張剤の1つであるtheophyllineと併用された場合、その肝での代謝を阻害してtheophylline血中濃度を高め、それに基づく副作用を惹起することが知られている¹⁻⁷⁾。したがって新しい同系統の誘導体の呼吸器感染症への臨床使用に際しては、このtheophyllineとの相互作用の有無を知ることが、安全な使用上不可欠と考えられる。

今回我々はこのfleroxacinとtheophyllineの相互作用につき、健康成人ボランティアを用いて検討し、若干の成績を得たので報告する。

I. 実験方法

1) 対象

実験にあたって本治験の内容等の説明を充分に行い、文書により同意を得た健康成人男子ボランティア5名を対象とした。年齢は28~35歳、平均29.8歳、体重61~

79kg、平均66.8kg、うち4名が喫煙者であった(Table 1)。

実験に先だって末梢血液、肝・腎機能検査および内科的診察を行って、それぞれ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)100mg錠およびfleroxacinの200mg錠(杏林製薬)で、各々の投与量はtheophyllineは1日400mg、12時間毎2分割、またfleroxacinも1日400mg、12時間毎2分割とした。

薬剤投与および採血スケジュールはFig. 1のごとくであり、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fleroxacinの併用を開始し、併用開始後3日、5日目に採血を行い、コントロール値と比較検討した。

採血は朝の服用前の0時間、服薬後1, 2, 3, 4, 6, 8, 10時間の1日8回で、採血日には薬剤の吸収性を一定とするため、約550Kcalの朝食を摂取させた。また、薬剤は100~150mlの冷水と共に食後1時間の9:00AM, 9:00PMに服用した。

同時に0~10時間の尿を蓄尿させ、尿中のtheophyllineおよびその代謝物の測定を各々の血中濃度測定日に実施し比較検討した。

実験期間中はxanthineを含む食品(コーヒー、茶、チ

* 〒701-01 倉敷市松島577

チョコレートなどの摂取、飲酒、過度の運動は禁止したが、その他の日常生活には特に制限を加えなかった。

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) 薬物濃度測定

Theophylline血中濃度の測定は第三者機関であるSpecial Reference Laboratories(SRL)社に依頼して、蛍光偏光Immuno-assay(FPIA)法⁸⁾にて行った。またtheophyllineの尿中代謝物濃度はカラム：TSK gel ODS-120T、移動相：CH₃CN/0.01M acetate buffer(pH4)5：95を用い280nmで検出するHPLC法で測定した。さらに、fleroxacinの血中および尿中濃度は杏林製薬中央研究所にてHPLC法⁹⁾にて行った。

4) 成績の解析

Theophylline血中濃度の推移、最高血中濃度(C_{max}, μg/ml)、最高血中濃度到達時間(T_{max}, h)、血中濃度曲線下面積(AUC_{0-10h}, μg·h/ml)およびコントロールと併用5日目のtheophyllineのtotal body clearance(Cl_{TB}, ml/min)の各薬動学的パラメーターについて比較を行った。統計学的解析は、t検定により行い、P<0.05を有意差ありとした。

尿中代謝物は、theophylline, 1-methyluric acid(1-MU), 3-methylxanthine(3-MX), 1, 3-dimethyluric acid(1, 3-DMU)を測定し、各々のコントロール、fleroxacin併用3日、5日目における排泄物の組成比で比較した。

Table 1. Background of volunteers

Volunteer	Sex	Age (y)	Height (cm)	Weight (kg)	Smoking habit
1	M	29	173	79	+
2	M	28	168	66	+
3	M	28	173	61	+
4	M	35	172	65	+
5	M	29	165	63	-
Mean ± SE		29.8 ±1.32	170.2 ±1.59	66.8 ±3.17	

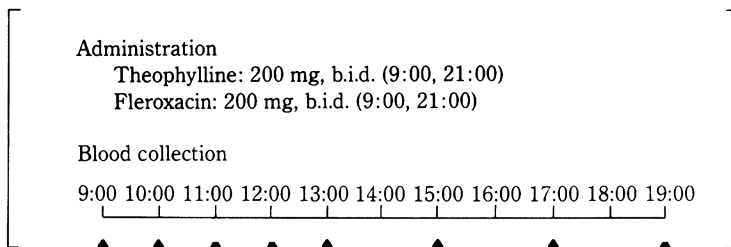
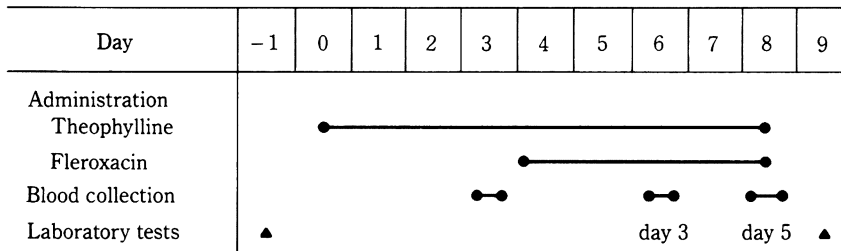


Fig. 1. Schedule of administration and sampling.

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、5日目のtheophylline血中濃度推移を示した。

Theophylline単独投与4日目、コントロールの血中濃度は、内服前0時間で4.4~9.5(平均7.1±1.0) µg/mlを示し、ピーク値は2~6時間後で7.3~11.7(平均9.6±0.8) µg/ml。これに対しfleroxacin併用3日目では0時間値4.7~8.5(平均7.2±0.7) µg/ml、ピーク値7.5~11.3(平均9.7±0.6) µg/mlとほとんど変化はみられず、併用は5日目でも各々4.6~9.6(平均7.2±0.9) µg/ml、6.7~11.1(平均9.3±0.8) µg/mlとやはりコントロール値と著差ない成績であった。

Fig. 2には各々の測定日におけるtheophylline血中濃度推移を5名の平均値で示し、またFig. 2下段には各薬動力学的パラメーターを示した。AUC値およびCl_{TRB}値も併用3日、5日目ではほとんどコントロール値と変らなかった。

Table 3には尿中theophylline代謝物の排泄量を、またTable 4には各々の組成比を示したがいずれもfleroxacin併用による変化はみられていない。

Table 5にはfleroxacinの血清中濃度推移を5名の平均

値で示した。投与3日目から5日目にかけてC_{max}で4.17 µg/mlから4.71 µg/ml、AUCでも13%程度の血中濃度上昇傾向がみられた。Table 6にはfleroxacinおよびその代謝物であるdemethyl体、N-oxide体の尿中排泄量、組成比を示したが、これらでは投与3日、5日目で変化を認めなかった。

副作用として、1名のボランティア(No. 5)でfleroxacin併用第1日目(200mg 1回服用後約2時間)より、軽度の嘔気の訴えがあったが、実験の継続は可能であり、その後実験終了時まで持続したがむしろ軽減傾向を示し、両剤服用終了翌日には消失した。その他臨床検査成績を含めて異常を認めたものはなかった。

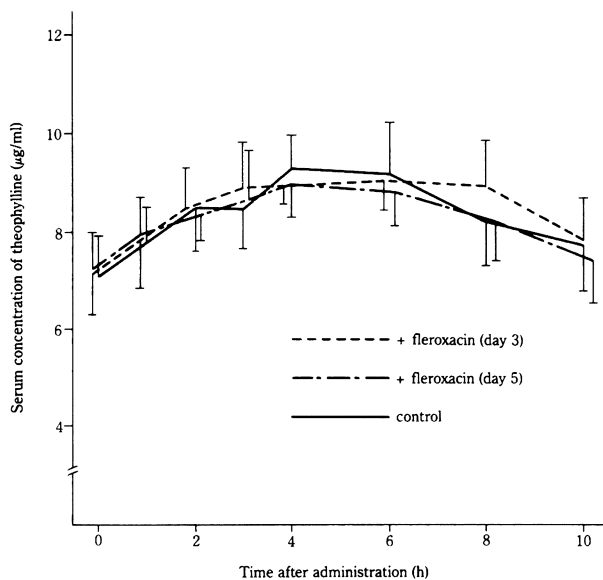
III. 考察

Table 7に我々が現在までに検討した成績²⁻⁷⁾の一覧を、各薬物のC_{max}、AUC、Cl_{TRB}の各々コントロール値を1.0とした場合の変化率で示した。Pipemidic acid (PPA)、enoxacin (ENX)は各々併用5日目にはC_{max}、AUCで1.71~1.84倍のtheophylline血中濃度上昇を示し、clearanceは45~48%低下となり、嘔気、フラフラ感などの副作用も出現している。

Tosufloxacin (TFLX)、ciprofloxacin (CPF), peflo-

Table 2. Serum concentrations of theophylline administered with fleroxacin

Condition	No.	Time (h)							
		0	1	2	3	4	6	8	10
Control	1	6.6	7.5	7.5	7.6	8.7	7.6	7.0	7.5
	2	9.5	8.7	9.2	10.0	10.2	11.3	10.4	9.4
	3	6.0	7.8	8.3	8.4	9.2	9.1	8.1	7.4
	4	4.4	5.0	5.7	5.9	7.3	6.5	5.4	4.3
	5	9.1	9.8	11.7	10.7	10.9	11.5	10.8	10.2
	mean ±SE	7.1 ±1.0	7.8 ±0.8	8.5 ±1.0	8.5 ±0.9	9.3 ±0.6	9.2 ±1.0	8.3 ±1.0	7.8 ±1.0
+ Fleroxacin (day 3)	1	6.8	7.9	7.8	8.2	8.7	9.4	9.2	7.8
	2	8.3	8.9	9.7	10.5	10.4	10.2	9.7	7.7
	3	7.7	9.1	9.3	9.7	9.1	8.6	8.8	8.1
	4	4.7	5.0	6.4	5.9	7.5	6.8	5.8	5.2
	5	8.5	8.2	9.3	9.6	9.5	10.3	11.3	10.5
	mean ±SE	7.2 ±0.7	7.8 ±0.7	8.5 ±0.6	8.8 ±0.8	9.0 ±0.5	9.1 ±0.6	9.0 ±0.9	7.9 ±0.8
+ Fleroxacin (day 5)	1	6.3	7.4	8.2	8.6	8.4	8.1	7.3	6.7
	2	9.6	9.3	9.1	10.2	10.5	11.1	10.6	9.8
	3	7.0	8.6	10.5	9.3	9.7	9.4	8.3	7.2
	4	4.6	5.8	6.1	6.2	6.7	6.4	5.8	4.6
	5	8.3	7.7	7.9	8.9	9.5	9.3	9.6	9.0
	mean ±SE	7.2 ±0.9	7.8 ±0.6	8.4 ±0.7	8.6 ±0.7	9.0 ±0.7	8.9 ±0.8	8.3 ±0.8	7.5 ±0.9



Condition	C _{max} (µg/ml)	T _{max} (h)	AUC ₀₋₁₀ (µg·h/ml)	Cl _{TB} (ml/min)
Control	9.64 ± 0.82	4.0 ± 0.6	85.05 ± 8.95	35.17 ± 4.25
+ Fleroxacin (day 3)	9.68 ± 0.64	4.8 ± 1.0	86.16 ± 6.71	
+ Fleroxacin (day 5)	9.30 ± 0.78	4.6 ± 1.1	83.60 ± 7.21	35.24 ± 3.66

Mean ± SE (n=5)

Fig. 2. Serum concentrations of theophylline administered with fleroxacin (200 mg, b.i.d.).

Table 3. Urinary excretion of theophylline and its metabolites (1)

Metabolite	Condition (mg)		
	control	day 3	day 5
1-MU	34.7 ± 7.1	34.0 ± 4.7	33.4 ± 7.2
3-MX	20.6 ± 3.5	25.2 ± 4.0	25.8 ± 5.6
1,3-DMU	77.9 ± 11.8	76.3 ± 6.7	72.8 ± 11.6
Theophylline	20.2 ± 2.8	21.5 ± 3.1	19.3 ± 4.2
Total	153 ± 23.1	157 ± 15.5	151 ± 26.9

Mean ± SE (n=5)

1-MU: 1-methyluric acid
3-MX: 3-methylxanthine
1,3-DMU: 1,3-dimethyluric acid

Table 4. Urinary excretion of theophylline and its metabolites (2)

Metabolite	Condition (%)		
	control	day 3	day 5
1-MU	21.7 ± 2.2	21.7 ± 2.1	21.5 ± 2.0
3-MX	13.2 ± 0.9	15.8 ± 1.3	16.6 ± 1.4
1,3-DMU	51.3 ± 2.3	48.9 ± 2.4	49.2 ± 3.1
Theophylline	13.9 ± 1.6	13.5 ± 1.2	12.7 ± 1.3

Mean ± SE (n=5)

1-MU: 1-methyluric acid
3-MX: 3-methylxanthine
1,3-DMU: 1,3-dimethyluric acid

xacin (PFLX)はPPA, ENXに比し影響は少なく, Cl_{TB} の低下も18~20%で, 副作用も出現しなかった。しかし, 最近RAOOFら¹⁰⁾は高齢者においてはCPF_Xのtheophylline血中濃度に及ぼす影響も重大であるとの臨床成績を報告している。またtheophylline併用時のfloxacinの血中からの消失ならびに尿中代謝パターンは別の試験で報告されている単独投与時の成績⁹⁾にほぼ一致している。これはヒトにおいてfloxacinが主に腎排泄により体内から消失するため, theophyllineでみられた代謝における薬物相互作用の影響をうけにくいと推察される。このことからfloxacinの Cl_{TB} には影響しないと思われる。周知の様にtheophyllineの代謝は種々の要因で影響を受け, これによってその血中濃度も変化する。併用薬剤の相互作用としてキノロン剤の他にerythromycin¹¹⁾やcimetidine¹²⁾等が血中濃度を高めることが報告されている。さらにENXではその投与量とtheophyllineとの相互作用は正の相関を示すことも我々の過去の成績³⁾から明らかである。したがって, TFLX, CPF_X, PFLXが健康成人で20%程度のtheophylline clearanceの低下を惹起したことから, 種々の患者状態や各々薬剤投与量によっては副作用出現の可能性があると考えられ, やはりtheophylline血中濃度のmonitoringなどの配慮が必要であろう。

Oflxacin (OFLX), norfloxacin (NFLX), lomefloxacin (LFLX)および今回検討したfloxacinの4剤については, 我々の成績からはtheophylline血中濃度ならびに薬動学的パラメーターにほとんど影響を与えず, その併用は臨床的に問題ないと考えられる。今回の検討中, 1名のボランティアで軽度の嘔気の訴えがfloxacin併用開始日よりみられたが, 症状の出現, 消長はtheophylline血中濃度とは相関がみられず, あるいはfloxacinそのもの

の副作用かと考えられる。

ENXがtheophylline血中濃度を高める原因については, ENXもしくはその代謝物が肝でのtheophylline代謝を部分的に阻害するためであろうことは我々のENX併用時の

Table 5. Serum concentration of floxacin administered with theophylline ($\mu\text{g/ml}$)

Condition	Day 3	Day 5
Time (h)		
0	2.20 ± 0.08	2.68 ± 0.22
1	3.58 ± 0.40	3.82 ± 0.52
2	3.91 ± 0.21	3.91 ± 0.55
3	3.91 ± 0.26	4.45 ± 0.27
4	3.62 ± 0.17	4.44 ± 0.37
6	3.25 ± 0.18	3.74 ± 0.33
8	3.03 ± 0.18	3.53 ± 0.31
10	2.86 ± 0.25	3.22 ± 0.29
C_{max} (mg/ml)	4.17 ± 0.26	4.71 ± 0.29
AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$)	33.4 ± 1.5	37.9 ± 3.1

Mean \pm SE (n=5)

Table 6. Urinary excretion of floxacin and its major metabolites

Floxacin and metabolite	Condition			
	day 3		day 5	
	(mg)	(%)	(mg)	(%)
Floxacin	115 ± 11	(84.8) (± 0.5)	118 ± 18	(83.4) (± 1.7)
Demethyl-floxacin	11.1 ± 1.0	(8.3) (± 0.3)	12.7 ± 2.1	(9.2) (± 1.0)
Floxacin N-oxide	9.5 ± 1.0	(7.0) (± 0.3)	10.2 ± 1.7	(7.3) (± 0.7)
Total	135 ± 13		141 ± 20	

Mean \pm SE (n=5)

Table 7. Influence of quinolones on serum concentration of theophylline

Quinolone	Daily dose (mg)		n	Combination/control ratio (mean)						Incidence of side-effects (%)	Number of reference	
	quinolone	theophylline		C _{max} on day			AUC on day					Cl _{TB} day 5
				3r	5t	7t	3r	5t	7t			
Pipemidic acid	1500	400	5	—	1.71**	—	—	1.79**	—	0.52*	20	4), 5)
Enoxacin	600	400	5	1.63*	1.74*	—	1.70	1.84*	—	0.55*	40	4), 5)
Enoxacin	600	400	10	—	—	1.61**	—	—	1.67**	—	70	3)
Enoxacin	600	200	10	—	—	1.89**	—	—	1.98**	—	0	3)
Enoxacin	300	400	10	—	—	1.41**	—	—	1.48**	—	0	3)
Ciprofloxacin	600	400	5	1.26*	1.17*	—	1.28**	1.22**	—	0.81*	0	2), 4), 5)
Pefloxacin	400	400	5	1.22*	1.17*	—	1.22**	1.19*	—	0.82	0	4), 5)
Ofloxacin	600	400	5	1.11	1.09	—	1.11	1.11	—	0.89	0	4), 5)
Norfloxacin	600	400	5	1.10*	1.04	—	1.10	1.04	—	0.97	0	4), 5)
Lomefloxacin	600	400	5	0.98	0.92	—	0.92	0.87	—	1.10	0	6)
Tosufloxacin	450	400	5	1.13	1.23*	—	1.14	1.24*	—	0.80	0	7)
Fleroxacin	400	400	5	1.00	0.96	—	1.01	0.98	—	1.00	0	—

* p < 0.05, ** p < 0.01

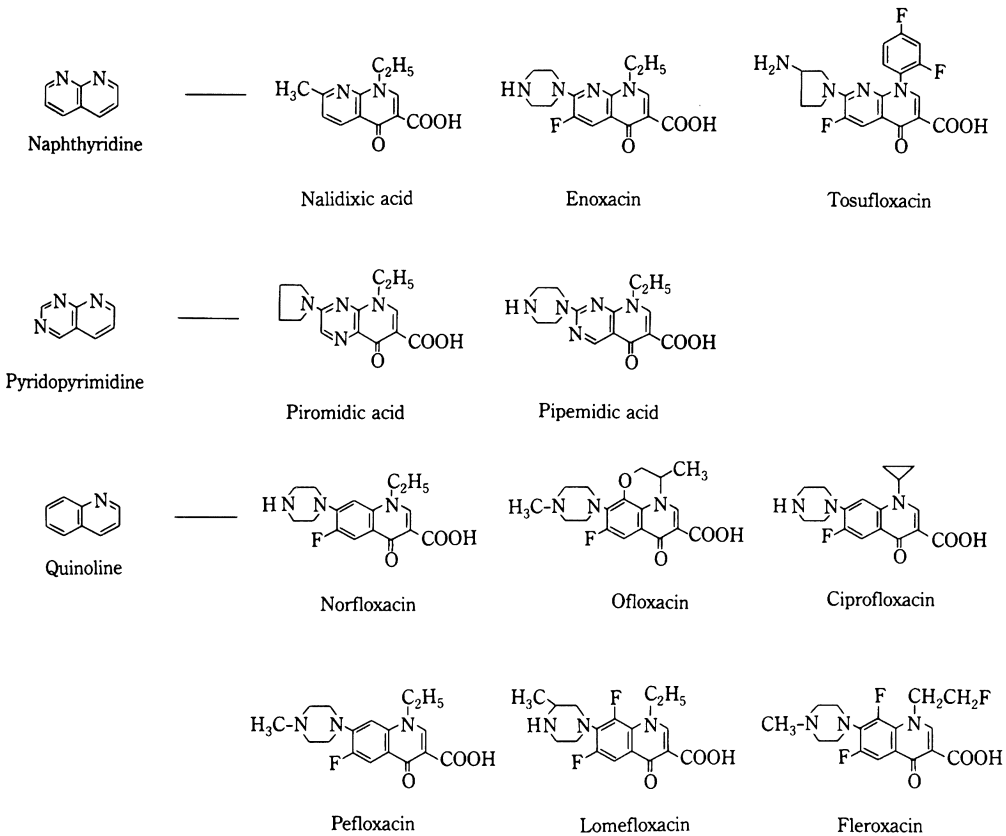


Fig. 3. Chemical structure of quinolone antibacterial agents.

theophylline尿中代謝物の検討成績⁵⁾からも推察されるが、floxacinはこの尿中代謝物の組成にも全く影響を及ぼさなかった。

Fig. 3には主なpyridone-carboxylic acid系合成抗菌剤の化学構造式を示した。WUNANDS¹³⁾らはENX, CPFX, PFLX, NFLXおよびNAを用いたtheophyllineとの併用成績(臨床成績)からそれらの相互作用の強弱が各々の薬剤の7位側鎖に3-oxo-piperazinyl基を持つ代謝物, すなわち3-oxo体の尿中排泄量と相関することを報告し, この代謝物が肝でのtheophylline代謝阻害の主因であるとしている。しかし, 我々の成績からは3-oxo体をほとんど認めないPPA¹¹⁾でも強い相互作用がみられており, 必ずしもこのWUNANDSらの仮説のみでは説明できない機序があると考えられる。我々はまた特に強い相互作用を示すENXおよびPPAに共通の構造である母核の8位の窒素と7位側鎖のpiperazinyl基の存在に注目しているが, 中間グループであるCPFX, PFLX, TFLXについての共通性あるいは個々の構造上の特性については不明であり, その解明のためには各々の薬剤およびその代謝物についてより詳細な基礎的検討が今後さらに必要と考えられる。

文 献

- 1) WIJNANDS W J A, VAN HERWAARDEN C L A, VREE T B : Enoxacin raises plasma theophylline concentrations. *Lancet* ii : 108~109, 1984
- 2) 二木芳人, 川根博司, 副島林造 : Ciprofloxacin (CPFX)の経口持続性Theophylline血中濃度に及ぼす影響。基礎と臨床 20 : 8903~8913, 1986
- 3) 二木芳人, 川根博司, 岸本寿男, 角 優, 副島林造 : EnoxacinのTheophylline徐放製剤の血中濃度に及ぼす影響の検討。呼吸 6 : 306~312, 1987
- 4) 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
- 5) 二木芳人 : New quinolonesとTheophylline。感染症 17 : 23~28, 1987
- 6) 二木芳人, 田坂佳千, 築山邦規, 梅木茂宣, 渡辺正俊, 副島林造 : NY-198のTheophylline血中濃度に及ぼす影響の検討。Chemotherapy 36 (S-2) : 251~255, 1988
- 7) 二木芳人, 角 優, 築山邦規, 守屋 修, 梅木茂宣, 副島林造 : T-3262の経口テオフィリン血中濃度に及ぼす影響。Chemotherapy 36(S-9) : 201~207, 1988
- 8) 川勝一雄, 千熊正彦 : 血清中テオフィリン濃度測定におけるモノクロナル抗体を用いた蛍光偏光免疫測定法の臨床評価。薬理と治療 13 : 149~156, 1985
- 9) 中島光好, 他 : Fleroxacinの第1相臨床試験 I。Chemotherapy 38(S-2) : 280~311, 1990
- 10) RAOOF S, WOLLSCHLAGER C and KHAN F A : Ciprofloxacin increases serum levels of theophylline. *Am J Med* 82 (Suppl. 4A) : 115~118, 1987
- 11) REISE G, PINGLETON S K, MELETHIL S, RYAN PB : The effect of erythromycin on theophylline pharmacokinetics in chronic bronchitis. *Am Rev Respir Dis* 127 : 581~584, 1983
- 12) WEINBERGER M M, SMITH G, MILAVETZ G, HENDELES L : Decreased clearance of theophylline due to cimetidine. *N Engl J Med* 304 : 672, 1981
- 13) WUNANDS W J A, VREE T B, VAN HERWAARDEN C L A : The influence of quinolone derivatives on the theophylline clearance. *Br J Clin Pharmacol* 22 : 677~683, 1986
- 14) KUROBE N, NAKAMURA S, SHIMIZU M : Metabolites of pipemidic acid in human urine. *Xenobiotica* 10 : 37, 1980

EFFECT OF FLEROXACIN ON SERUM CONCENTRATION OF THEOPHYLLINE

YOSHIHITO NIKI, YOSHIKAZU TASAKA, TOSHIO KISHIMOTO, MASAMITSU NAKAJIMA, KUNINORI TSUKIYAMA, YOSHIHISA NAKAGAWA,
SHIGENOBU UMEKI, JIRO HINO, NIRO OKIMOTO, SUSUMU YAGI, HIROSHI KAWANE and RINZO SOEJIMA

Division of Respiratory Diseases, Department of Medicine, Kawasaki Medical School,
577 Matsushima, Kurashiki, Okayama, 701-01 Japan

We studied the effect of fleroxacin, a new oral pyridone-carboxylic acid derivative, on the serum concentration of theophylline in five healthy male volunteers.

In advance, theophylline alone was given for four days at a dose of 200 mg b.i.d. and serum samples were obtained as a control. After 5 days, concomitant administration of fleroxacin at 200 mg b.i.d. was started. Blood samples were taken and on days 3 and 5 of concomitant administration, and the serum concentration was compared with that of the control. At the same time, urinary excretion of theophylline and its metabolites was measured.

Fleroxacin caused no significant difference in maximum serum concentration values, the area under the curve and the total body clearance of theophylline from the control on days 3 and 5 of concomitant administration. Urinary excretion of theophylline and its metabolites also showed little change on these days.

These results suggest that fleroxacin has no effect on serum theophylline concentration and can be used safely with theophylline.