

Sparfloxacinの血中テオフィリン濃度に
及ぼす影響について

沖本二郎・二木芳人・角 優・中川義久・副島林造
川崎医科大学呼吸器内科*

Sparfloxacinが血中テオフィリン濃度に影響を及ぼすか否かについて検討を行った。
対象は健康成人男子6名で、1日400mg 5日間のテオフィリン投与を行い、次いで
sparfloxacin 1日300mgの併用を7日間行った。
その結果テオフィリンのC_{max}は、テオフィリン単独投与時9.63±1.91μg/ml、sparfloxacin
併用時9.67±1.14μg/mlで、両群間に有意差を認めなかった。
以上よりsparfloxacinは血中テオフィリン濃度に影響を与えないことが示唆された。

Key words : Sparfloxacin, テオフィリン濃度, 相互作用

Sparfloxacinは、大日本製薬㈱で開発されたニューキノロン系抗菌剤である。キノロン系抗菌剤の中で、pipemidic acidやenoxacinは、肝でのテオフィリンクリアランスを低下させ、その結果テオフィリン血中濃度を高めることが報告されている¹⁻³⁾。そこで、sparfloxacinも血中テオフィリン濃度に影響を及ぼすか否かについて検討を行った。

I. 対象および方法

1) 対象 (Table 1)

健康成人男子6名を対象にした。年齢25~32歳(平均28.5歳)、身長164~177cm(平均170.8cm)、体重60~80kg(平均68.8kg)であった。

Table 1. Characteristics of volunteer

No.	Name	Sex	Age	Height (cm)	Body weight (kg)
1	M.O.	male	25	169	61
2	K.T.	male	32	174	75
3	T.S.	male	31	168	68
4	Y.Y.	male	30	164	60
5	M.K.	male	27	173	69
6	M.O.	male	26	177	80
Mean	-		28.5	170.8	68.8
SD			2.9	4.7	7.8
SE			1.2	1.9	3.2

実験開始前に十分な問診、内科的検診、末梢血液、肝、腎機能検査を行い、いずれも正常であることを確認した。なお全員が本研究への参加を承諾した。

2) 方法

試験スケジュールはFig. 1に示す如く、あらかじめ1日400mg、5日間の徐放性テオフィリン製剤(テオドル®100mg錠、日研科学)の単独投与を行い、5日目に採血を行って血中テオフィリン濃度を測定しコントロール値とした。以後6日目よりsparfloxacin 1日300mgの併用を開始し、併用7日目に採血を行って血中テオフィリン濃度を測定し、コントロール値と比較検討した。

採血は、朝の服薬直前の0時間、服用後1、2、4、6、8、10時間の1日7回とした。

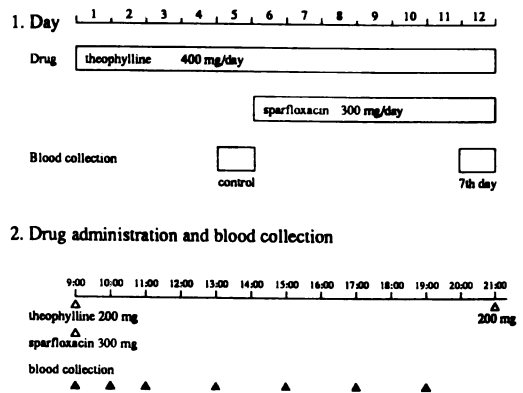


Fig. 1. Schedule of administration and sampling

*〒701-01 岡山県倉敷市松島577

Table 2. Theophylline (control)

No.	Name	0h	1h	2h	4h	6h	8h	10h	C _{max} ($\mu\text{g/ml}$)	T _{max} (h)	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$)
1	M.O.	8.4	9.6	8.8	10.0	10.7	9.1	7.6	10.7	6	94.2
2	K.T.	8.7	9.0	9.8	10.4	10.3	9.9	9.0	10.4	4	98.3
3	T.S.	9.8	9.7	10.1	11.3	12.5	10.9	10.1	12.5	6	109.3
4	Y.Y.	6.7	7.3	7.3	8.7	8.7	8.3	7.1	8.7	4	80.1
5	M.K.	6.2	7.0	7.2	8.0	8.1	7.2	6.2	8.1	6	73.7
6	M.O.	5.0	6.4	5.5	7.1	7.4	6.5	6.3	7.4	6	65.5
Mean		7.47	8.17	8.12	9.25	9.62	8.65	7.72	9.63	5.3	86.85
SD		1.80	1.44	1.77	1.59	1.90	1.65	1.55	1.91	1.03	16.51
SE		0.73	0.59	0.72	0.65	0.77	0.68	0.63	0.78	0.42	6.74

Table 3. Theophylline + sparfloxacin (7th day)

No.	Name	0h	1h	2h	4h	6h	8h	10h	C _{max} ($\mu\text{g/ml}$)	T _{max} (h)	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$)
1	M.O.	8.7	9.6	9.2	10.8	9.5	9.0	7.6	10.8	4	94.0
2	K.T.	8.2	9.7	10.1	10.5	9.9	9.4	8.4	10.5	4	97.0
3	T.S.	9.4	9.1	10.7	10.3	10.7	10.5	9.3	10.7	2	102.2
4	Y.Y.	6.7	6.8	7.9	8.4	8.4	7.8	7.2	8.4	4	78.4
5	M.K.	6.1	7.2	7.3	9.2	8.0	6.6	6.5	9.2	4	75.3
6	M.O.	6.2	6.8	7.5	8.4	7.6	6.3	5.8	8.4	4	71.6
Mean		7.55	8.20	8.78	9.60	9.02	8.27	7.47	9.67	3.67	86.42
SD		1.40	1.41	1.43	1.08	1.21	1.65	1.27	1.14	0.82	12.85
SE		0.57	0.58	0.58	0.44	0.49	0.68	0.52	0.46	0.33	5.25

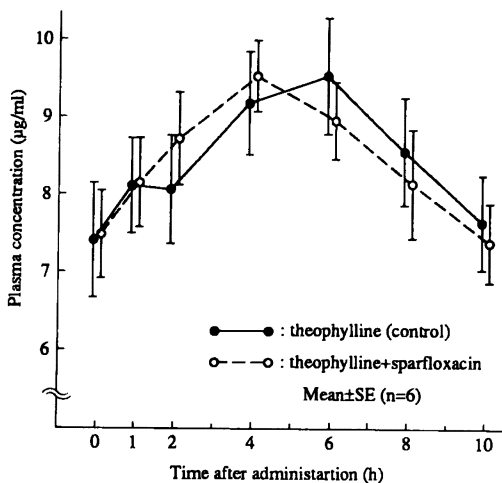


Fig. 2. Plasma concentration of theophylline

なお、被験者には採血日に薬剤の吸収性を一定とするために、同一の朝食及び昼食を摂取させ、キサンチンを含む食品（コーヒー、茶、チョコレート等）の摂取は禁止した。

3) テオフィリン血中濃度測定

テオフィリンの濃度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) 法にて行った。

II. 成績

テオフィリン単独投与時の血中テオフィリン最高濃度 (C_{max}) は、 $9.63 \pm 1.91 \mu\text{g/ml}$ 、濃度曲線下面積 (AUC₀₋₁₀) は $86.85 \pm 16.51 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ 、sparfloxacin 併用時の C_{max} は、 $9.67 \pm 1.14 \mu\text{g/ml}$ 、AUC₀₋₁₀ は $86.42 \pm 12.85 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ であり、両群

間に有意差を認めなかった (Table 2, Table 3)。Fig. 2 には各採血日のテオフィリン血中濃度の平均値での推移を示した。

また全例、本試験にともなう副作用や臨床検査値の異常を認めなかった。さらに同時に測定した sparfloxacin 血中濃度にも影響は認められなかった。

Ⅲ. 考 察

Pipemidic acid や enoxacin 以外のニューキノロン系抗菌剤では、ciprofloxacin, tosufloxacin, pefloxacin が軽度血中テオフィリン濃度を上昇させることが報告されている⁴⁻⁶⁾。しかしその他のニューキノロン系抗菌剤、すなわち norfloxacin, ofloxacin, lomefloxacin は、血中テオフィリン濃度にほとんど影響を及ぼさないと報告されている⁶⁾。

これらの薬剤が血中テオフィリン濃度を高める機序として、肝でのテオフィリン代謝酵素であるチトクローム P-450 を阻害するためと考えられている¹⁾。

今回の私どもの成績では、テオフィリン単独投与時と sparfloxacin 併用時の血中テオフィリン濃度に有意差はなく、sparfloxacin は血中テオフィリン濃度に影響を及ぼさないことが示唆された。

テオフィリンを服用中の呼吸器疾患患者が感染症を併発した場合、sparfloxacin はテオフィリンの副作用を

心配することなく使用できるものと考えられた。

文 献

- 1) Wijnands W J A, Van Herwaarden C L A and Vree T B : Enoxacin raises plasma theophylline concentrations. *Lancet* II : 108 ~109, 1984
- 2) Maesen F P V, Teengs J P, Baur C and Davis B I : Quinolones and raised plasma concentrations of theophylline. *Lancet* II : 530, 1984
- 3) 二木芳人, 川根博司, 岸本寿男, 角 優, 田坂佳千, 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, 角 優, 築山邦規, 守屋 修, 梅木茂宣, 副島林造 : T-3282 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
- 6) 副島林造 : ニューキノロン剤とテオフィリン血中濃度の関係。感染症 19 : 108~112, 1989

EFFECT OF SPARFLOXACIN ON PLASMA CONCENTRATION OF THEOPHYLLINE

Niro Okimoto, Yoshihito Niki, Masaru Sumi,
Yoshihisa Nakagawa and Rinzo Soejima
Division of Respiratory Diseases, Department of Medicine,
Kawasaki Medical School
577 Matsushima, Kurashiki 701-01, Japan

The effect of sparfloxacin on the plasma level of theophylline was investigated in 6 healthy male volunteers. Plasma concentration of theophylline was measured after administration of theophylline preparation alone in a dose of 400 mg daily for 5 days, and then together with sparfloxacin in a dose of 300 mg daily for 7 days. There was no significant difference in plasma concentration of theophylline between theophylline alone and sparfloxacin with theophylline treatments.