

Quinolone 薬と theophylline 血中濃度

—その相互作用の程度に基づく分類法について—

二 木 芳 人

川崎医科大学保険医療学*

橋口 浩二・木村 雅司・沖本 二郎・副島 林造

川崎医科大学呼吸器内科

(平成3年9月27日受付・平成4年2月19日受理)

13種の quinolone 薬について、健康成人ボランティアを用い、経口徐放性 theophylline (TP) 製剤との併用時の TP 血中濃度におよぼす影響を検討した。その成績に基づいて、TP 血中濃度におよぼす影響の程度から quinolone 薬を3群に分類した。I群は併用5日目の TP 濃度を、 C_{max} 、AUCで40%以上上昇させるもので pipemidic acid と enoxacin が含まれ、II群は同じく15~39%の TP 血中濃度上昇を示したもので、これには pefloxacin、ciprofloxacin、tosufloxacin、OPC-17116 が分類された。III群は TP 血中濃度に影響しない薬剤で ofloxacin、norfloxacin など7薬剤であった。

Key words: quinolone 薬, 分類法, theophylline 血中濃度, 相互作用

Enoxacin (ENX) が同時に投与された theophylline (TP) の肝での代謝を阻害してその血中濃度を著しく高め、それに基づく副作用を原因することが Wijnands ら¹⁾によって報告されて以来、new quinolone 薬として相次いで開発もしくは開発されつつある多くの誘導体の TP との相互作用が注目されている。我々は、現在までに既存の quinolone 薬である pipemidic acid (PPA) を含め13種の quinolone 薬について健康成人ボランティアを用いた TP との相互作用の検討を行い、それらの成績を報告してきた²⁻¹¹⁾。今回、その成績に基づいて TP との相互作用の程度による quinolone 薬の分類を試みたので報告する。

I. 研究方法

1) 検討薬剤

検討した薬剤は PPA⁴⁻⁶⁾、ENX³⁻⁶⁾、pefloxacin (PFX)^{4,5)}、norfloxacin (NFLX)^{4,5)}、ofloxacin (OFLX)^{4,5)}、ciprofloxacin (CPFLEX)^{2,4,5)}、lomefloxacin (LFLX)^{7,9)}、tosufloxacin (TFLX)^{8,9)}、fleroxacin (FLRX)^{9,10)}、sparfloxacin (SPFX)¹¹⁾、levofloxacin (LVFX, DR-3355)、temafloxacin (TA-167) および OPC-17116 の13薬剤であり、LVFX、TA-167 および OPC-17116 は今回新たに成績を追加報告するものである。TP製剤は経口徐放製剤(Theodur®) 100 mg錠 (日研化学) を用いた。

2) 実験スケジュール

各々の検討は、健康成人男子ボランティア5~6名を用い、実験開始前に十分な問診、内科的検診、末梢血液、肝・腎機能検査などの評価を行い、いずれも正常であることを確認した。

Quinolone 薬の投与量は、PPA では尿路感染症の標準的1日投与量の1,500 mg (分3) とし、他は各々の薬剤の呼吸器感染症での標準的投与量を選定した。すなわち、ENX、NFLX、OFLX、CPFLEX、LFLX、TA-167 は600 mg の3分割、TFLX は450 mg、LVFX は300 mg の各々3分割、PFX、FLRX は400 mg の2分割、SPFX と OPC-17116 は各々300 mg、200 mg の1日1回投与である。

TP は1日400 mg の2分割投与とし、あらかじめ4日間TPの単独投与を行い、4日目に時間採血を行ってコントロール値とした。

5日目より、各 quinolone 薬を併用し、併用3日、5日あるいは7日目に採血を行って最高血中濃度 (C_{max})、濃度曲線下面積 (AUC)、薬剤クリアランス (Cl_{TB}) などの薬動学的パラメーターを求め、コントロールのそれと比較した。

なお、ボランティアには採血日の薬剤の吸収性を一定に保つため、同一の550 Calの朝食を服薬1時間前

* 倉敷市松島577, 現所属: 川崎医科大学呼吸器内科

に授らせ、xanthine を含む食品の摂取は禁止した。

3) 薬剤濃度測定

TP 血中濃度の測定は Special Reference Laboratory (SRL) 社に依頼して、蛍光偏光 immunoassay (FPIA) あるは high pressure liquid chromatography (HPLC) にて行った。両法の相関は良好であった。

4) 検定

検定はいずれも Wilcoxon-Mann-Whitney study にて行った。

5) quinolone 薬の分類

以下の基準を設定し、3群に分類した。

I群: 前述の標準的スケジュールで、併用5日あるいは7日目のTP血中濃度の C_{max} あるいはAUCがコントロール値より40%以上有意に上昇を示し、副作用発現の可能性もきわめて高いと考えられるもの

II群: 同条件で C_{max} あるいはAUCの有意の上昇率が15~39%の範囲で患者条件などにより副作用出現の可能性があると考えられるもの

III群: 同条件で C_{max} およびAUCの上昇率が14%以下でコントロール値と有意差なく、TPとの相互作用がないと考えられるもの

II. 成績

各薬剤の検討成績は Table 1 に示した。第I群に分類されるものはPPAおよびENXの2剤で、いずれも70%を上回る C_{max} 、AUCの上昇率を示している。

各々の検討時20~40%の副作用出現も確認されている。

第II群に分類されたものはPEX, CPF, TFL, OPC-17116の4剤であり、17~33%の上昇率が認められ、OPC-17116では5例のボランティア中1例で軽度の副作用が認められた(熱感)。

他の7剤, NFL, OFL, LFL, FLR, SPFX, LVFX, TA-167は上昇率が-13%から11%までであり、III群と分類した。なお、SPFXのみは7日目の判定である。

3日目の C_{max} 、AUCの変動率が5日目のそれを上回るものは若干みられたが、5日目の群別基準を超えるまでのものはみられなかった。また、III群中3剤がマイナスの変動率、すなわちTP血中濃度の低下を示したが、いずれも有意の変動ではなく、分類上問題ないものと考えられた。

III. 考察

TPは気管支喘息治療薬として50年以上の長い歴史があるが、その有効血中濃度域は一般に10~20 $\mu\text{g/ml}$ と比較的狭く¹²⁾、TPクリアランスのわずかな変動でも治療効果や副作用発現に影響のあることが知られている。TPクリアランスに影響を与える要因としては、年齢、喫煙、食物、基礎疾患あるいは種々の併用薬などがあり、近年本稿で論じてきたquinolone薬やmacrolide系薬の抗菌薬あるいはH₂レセプター拮抗剤であるcimetidineなどが薬物相互作用として

Table 1. Influence of quinolones on serum level of theophylline

Group	Quinolones and daily dose (mg)		% increase of TP level at 5th day		Side effects (%)
			C_{max}	AUC	
I	pipemidic acid	1,500	71**	79**	20
	enoxacin	600	74**	84**	40
II	pefloxacin	400	17*	19*	0
	ciprofloxacin	600	17*	22**	0
	tosufloxacin	450	23*	24*	0
	OPC-17116	200	28**	33**	20
III	norfloxacin	600	4	4	0
	ofloxacin	600	9	11	0
	lomefloxacin	600	-8	-13	0
	fleroxacin	400	-4	-4	0
	sparfloxacin	300	0§	0§	0
	temafloxacin	600	-11	-10	0
	levofloxacin	300	3	2	0

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, § at 7th day.

TP クリアランスを低下させることが話題となっている¹³⁾。

Quinolone 薬は TP 同様 nalidixic acid に始まる古い歴史をもつ抗菌薬であるが、従来尿路・腸管感染症をその限られた適応疾患としていたため、TP と併用される機会が多いものではなかった。しかし NFLX を発端とする new quinolone 薬の開発はその適応を呼吸器感染症にまで拡げ、特に TP の頻用される慢性気道感染症で、その高い有用性が評価されている。その結果、まず ENX で TP との相互作用が報告され¹⁾、その後我々の検討を中心に既存の PPA⁴⁻⁶⁾、CPFX²⁾、PFX⁴⁻⁶⁾、TFLX^{8,9)} などが TP クリアランスに影響することが明らかになっている。

TP は静脈内もしくは経口投与後、約 10% は未変化のまま尿中に排泄されるが、大部分は肝でミクロゾーム酸化酵素、特にチトクローム P-448 により代謝されるが、quinolone 薬の一部もしくはその代謝物がこれを阻害し TP 血中濃度を高めるものと考えられる。Wijnands や我々は、各々一定の構造相関性の仮説をたてたが^{4,14)}、いずれもすべての quinolone 薬の相互作用の有無、程度と相関するものではなく、単一の要素では説明し得ないものと推定される。

さらにすでに述べたように、TP クリアランスは他の多くの要因にも影響を受け、これらが総合的にその血中濃度に反映されることもある。たとえば 60 歳以上の高齢者では TP クリアランスが低下することが知られているが、Raof らは CPFX が高齢者で TP と併用された場合、若年者での併用より明らかに強い相互作用を認め、副作用の危険性の高まることを報告している¹⁵⁾。また、我々の ENX での検討から³⁾、この quinolone と TP の相互作用は quinolone の投与量と相関する、いわゆる容量依存性の現象であることも明らかである。

したがって両剤の併用には個々の症例に応じた総合的な評価が必要ではあるが、macrolide 系薬が同じ系統でも薬剤によって theophylline との相互作用の程度に差があるように (triacycloleandomycin や erythromycin では強い相互作用がみられるが、josamycin や spiramycin では認められず、また、新しい clarithromycin では軽度の TP 血中濃度上昇が示される^{12,16,17)}、同じ quinolone 薬でも薬剤間によってその程度の差が大きいことも問題である。そこで今回我々は我々自身の成績をもとに、quinolone 薬の TP 血中濃度におよぼす影響の程度に基づく分類を試みた。

I 群は PPA と ENX の 2 剤のみであるが、強い相

相互作用を認め、原則的には TP との併用が避けられるべき薬剤と考えられる。

II 群はその程度は明らかに弱く、副作用の出現の可能性は低いが、患者条件や TP 投与量さらに quinolone 薬自体の投与量、投与方法によっては副作用発現の可能性もあるとされるグループで、事実 CPFX ではさきに述べた高齢者での報告があり、OPC-17116 では我々の検討でも 5 例中 1 例が軽度の副作用を訴えている。本例での副作用は軽度の熱感であり、I 群の PPA や ENX でみられたものより軽度であり、現実にはその TP 血中濃度の併用 5 日目におけるピークも 12.5 $\mu\text{g/ml}$ と決して高くはなかったが、副作用発現の閾値には個人差も大きいと考えられる。したがってその併用には注意を要する。

III 群は、少なくとも我々の検討では有意の TP 血中濃度変動を示さなかったもので、他の要因のない限り、併用時の高 TP 血中濃度による副作用発現の危険性はないと考えられるものである。

なお、各々の基準は、比較的狭い TP の安全有効濃度域 (10~20 $\mu\text{g/ml}$) を勘案し、その中間域 (15 $\mu\text{g/ml}$ 前後) よりの上昇率で 20 $\mu\text{g/ml}$ 以上の副作用域に達する 40% を I 群の下限とし、また、II 群の下限の 15% は、我々の成績で 17% の C_{max} の上昇率を示した CPFX が、患者条件によって副作用を高率に示したとする他の報告¹⁵⁾ および統計学的有意差の有無を参考にして設定した。

併用 5 日目を判定基準にした根拠は、I・II 群の薬剤では C_{max} 、AUC のいずれもが 3 日目より 5 日目で高い結果が得られた事実と、7 日目の成績を検討した ENX³⁾、CPFX²⁾ での結果から、5 日目から 7 日目にかけての上昇がほとんどみられなかった事実とからである。

我々の成績は Wijnands ら他の成績¹⁴⁾ ともよく相関しており、この分類はひとつの標準として、臨床における TP 使用症例での quinolone 薬選択のうえで役立つものと考えられる。

文 献

- 1) Wijnands W J A, Van Herwaarden C L A, Vree T B: Enoxacin raises plasma theophylline concentrations. *Lancet* 2: 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 血中濃度及ぼす影響。基礎と臨床 20: 413~423, 1986
- 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) 二木芳人, 副島林造, 川根博司, 角 優, 梅木茂宣: 新ピリドンカルボン酸系合成抗菌剤の theophylline 血中濃度に及ぼす影響。診断と治療 75: 1079~1085, 1987
- 5) Niki Y, Soejima R, Kawane H, Sumi M, Umeki S: New synthetic quinolone antimicrobial agents and serum concentration of theophylline. Chest 92: 663~669, 1987
- 6) Niki Y, Sumi M, Hino J, Kawane H, Soejima R: Effects of new quinolones on serum concentrations of theophylline in healthy volunteers. Rev. Infect. Dis. 36 (s-1): 529~534, 1988
- 7) 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
- 8) 二木芳人, 角 優, 築山邦規, 守屋 修, 梅木茂宣, 副島林造: T-3262 のテオフィリン血中濃度に及ぼす影響。Chemotherapy 36 (s-9): 201~207, 1988
- 9) Niki Y, Umeki S, Kawane H, Soejima R: The newest quinolone antimicrobial agents and theophylline. Chest 95: 486, 1989
- 10) 二木芳人, 田坂佳千, 岸本寿男: 新経口合成抗菌剤 feroxacin の theophylline 血中濃度に及ぼす影響。Chemotherapy 38 (s-2): 364~371, 1990
- 11) 沖本二郎, 二木芳人, 角 優, 中川義久, 副島林造: Sparfloxacin のテオフィリン血中濃度に及ぼす影響について。Chemotherapy 39 (s-4): 158~160, 1991
- 12) Mungall D: Theophylline. Applied Clinical Pharmacolinetics. Raven Press, New York. 1983
- 13) Bukowskyz M, Nakatsu K, Munt P W: Theophylline reasesed. Ann. Intern. Med. 101: 63~73, 1984
- 14) Wijnands 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
- 15) Raof S, Wallschlagel C, Klan F A: Ciprofloxacin increases serum levels of theophylline. Am. J. Med. 82: 115~118, 1987
- 16) Brazier J L, Kofman J, Faucon G, Perrin-Fayolle M, Lepape A, Lanoue R: Retard d'elimination de la théophylline dû à la Troléandomycin. Absence d'effet de la josamycin. Thérapie 35: 545~549, 1980
- 17) 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: 新経口 Macrolide 系抗生物質 TE-031 の theophylline 血中濃度への影響。Chemotherapy 36 (s-3): 515~520, 1988

QUINOLONE ANTIMICROBIAL AGENTS AND THEOPHYLLINE

Yoshihito Niki

Department of Public Health and Preventive Medicine, Kawasaki Medical School,
577 Matsushima, Kurashiki 701-01, Japan

Kohji Hashiguchi, Masashi Kimura, Niro Okimoto
and Rinzo Soejima

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

The effects of 13 quinolone antimicrobial agents on serum concentrations of theophylline (TP) were studied in male healthy volunteers. According to our results, we propose to classify these quinolones into three groups. Group I includes enoxacin and piperidic acid, which showed strong effects: a more than 40% increase of C_{max} and AUC of TP levels at the fifth day of concomitant administration, with a high risk of side effects. Group II includes drugs which caused a mild increase of TP serum concentrations (15~39%), with possible side effects. Pefloxacin, ciprofloxacin, tosufloxacin and OPC-17116 were classified in this group. Drugs which have no interaction with theophylline were classified in group III.