

Temafloracinの基礎的・臨床的検討

前澤浩美・吉田正樹・柴 孝也・酒井 紀
東京慈恵会医科大学第二内科*

齋藤 篤

東京慈恵会医科大学柏病院総合内科

新しく開発された合成抗菌剤のtemafloxacin(TMFX)について基礎的ならびに臨床的検討を行い、以下の成績を得た。

1. TMFXの胃腸管吸収に及ぼす制酸剤(水酸化アルミニウムゲル)およびprobenecidの影響を、6名の健常人男子志願者を対象にcross-over法により検討した。TMFX 300mg単独服用時の最高血中濃度は、2.33 μ g/ml、最高血中濃度到達時間は1.8時間、血中消失半減期は5.7時間、血中濃度曲線下面積は22.9 μ g \cdot h/mlであり、制酸剤1.0g同時併用時では、各々0.81 μ g/ml、3.3時間、6.1時間、9.8 μ g \cdot h/ml、probenecid 1.5g併用時では、各々2.33 μ g/ml、2.3時間、8.21時間、31.9 μ g \cdot h/mlあった。制酸剤併用時において、TMFXの吸収阻害が認められたが、その程度は、最高血中濃度で65.2%、血中濃度曲線下面積で、57.1%の低下であり、既存のキノロン系抗菌剤と比較してTMFXの胃腸管吸収は水酸化アルミニウムの影響を受けるものの、影響度は中間(AUC<30%、Cmax>0.2 μ g/ml)¹⁰⁾に位置しているものと結論された。また、probenecidを併用することにより、血中消失半減期の延長、血中濃度曲線下面積の増大、尿中排泄率の減少が有意差をもって認められた。これよりTMFXの腎排泄機構として、糸球体濾過のほか尿細管分泌の関与が示唆された。

2. 扁桃腺炎1例、呼吸器感染症4例、尿路感染症2例の計7例に対して、TMFXを1日300~600mg、5~10.5日間経口投与した。臨床効果としては、著効1例、有効4例、やや有効1例、無効1例という成績を得た。副作用、臨床検査値の異常変動はみられなかった。

Key words : temafloxacin, 吸収, 制酸剤, probenecid, 臨床

Temafloracin(治験成分記号TA-167, 略号TMFX)は、米国アボット社で創製されたニューキノロン系合成抗菌剤であり、キノロン環の1位に2, 4-ジフロロフェニル基、6位にフッ素原子、7位に3-メチルピペラジニル基を有している。本剤はグラム陽性菌、グラム陰性菌および嫌気性菌などに対し幅広い抗菌スペクトルを示し、特にグラム陽性菌、嫌気性菌、クラミジア、マイコプラズマなどに対して非常に強い抗菌力を有しており、実験感染症でもMICを良く反映している。

TMFXを健常成人に経口投与した結果、吸収は良好で、血中半減期は約7時間と長く、尿中排泄率は0~72時間で70~80%であった¹¹⁾。

今回、我々は、TMFXの胃腸管吸収に及ぼす制酸剤の影響および、排泄に関する腎のメカニズムを知る目的で、probenecidを用いて健常成人男子志願者における血中動態、尿中排泄への影響を検討するとともに、

内科領域の諸感染症に対する臨床評価を試みたので、それらの成績について報告する。

I. 吸収・排泄

1. 対象および試験方法

1) 試験薬剤

TMFX 150mg錠、乾燥水酸化アルミニウムゲル(99%細粒、日本新薬)およびprobenecid(プロベネミド錠[®] 250mg、万有製薬)を用いた。

2) 被験者

Table 1に示す6名の健常成人男子志願者を被験者とした。これらの被験者は試験に先立ち、試験の目的、内容、薬剤の性質等について説明を受けた後に書面により同意し、事前の健康診断(慈恵会医科大学健康医学センター)で特に異常が認められなかった者である。

3) 試験薬剤の服用

6名の被験者はTMFX 300mgを単独服用し、その1

*〒105 東京都港区西新橋3-19-18

週間後に同量のTMFXと乾燥水酸化アルミニウムゲル1.0gとを同時服用した。さらにその1週間後に同量のTMFXとprobenecid 1.5gを服用した。ProbenecidはTMFX服用前2時間に1.0g, 服用後1時間に0.5gの2回に分割して服用した。服用前日午後10時よりTMFX服用後4時間まで食事を禁じたが、それ以降は被験者全員が一定時刻に同一内容の食事を摂った。試験2日前より試験終了までは、酒類の摂取、喫煙は禁止、試験前日より試験終了までは、カフェイン類を含む飲物の摂取は禁じた。

4) 生体試料の採取

試験薬服用直前, 服用後0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12および24時間に血液各5mlを採取した。採取した血液は遠心分離により血清とし、薬剤濃度を測定するまで -20°C にて凍結保存した。また同時に試験薬服用後0~2, 2~4, 4~6, 6~8, 8~12および12~24時間の間隔で蓄尿し、各時間尿について尿量を測定し、薬剤濃度を測定するまでその一部を -20°C にて凍結保存した。

5) 検体の測定

血清中のTMFX濃度および尿中のTMFX濃度を高速液体クロマトグラフィー(HPLC)により測定した。

6) 解析方法

各時間の測定結果および各種薬動力学パラメーターについて、6名の平均値±標準偏差で表した。(文中では平均値のみを示す)。統計解析は、paired t-testによりTMFX単独投与時と比較し、5%未満を有意水準とした。

2. 成績

各服用の直前および服用後24時間に、被験者全員に実施した臨床検査では、試験薬剤によると考えられる異常値は認められず、服用期間中の自他覚症状にも特別な訴えはなかった。

1) 血中濃度

TMFX単独服用時, 乾燥水酸化アルミニウムゲル同時併用時およびprobenecid併用時の血中TMFX濃度をTable 2およびFig. 1, 2に示す。またその解析より得た薬動力学パラメーターをTable 3に示す。

TMFX単独服用時の血中濃度の推移は服用後2時間で $2.25\mu\text{g/ml}$ の最高濃度に達し、以後漸減して12時間では $0.72\mu\text{g/ml}$, 24時間では $0.16\mu\text{g/ml}$ に低下した。最高血中濃度(C_{max})は $2.33\mu\text{g/ml}$, 最高血中濃度到達時間(T_{max})は1.8時間, 血中消失半減期($T_{1/2}$)は5.7時間, 血中濃度曲線下面積($AUC_{0-\infty}$)は $22.9\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ であった。

乾燥水酸化アルミニウムゲル同時併用時では、服用後24時間いずれの時点においてもTMFX単独服用時に比べて有意に低い血中濃度の推移を示した(Fig. 1)。 C_{max} $0.81\mu\text{g/ml}$, T_{max} 3.3時間, $T_{1/2}$ 6.1時間, $AUC_{0-\infty}$ $9.8\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ であり, TMFX単独服用時と比べて, C_{max} および $AUC_{0-\infty}$ の有意な低下が認められ, $T_{1/2}$ で有意な延長が認められた。

Probenecid併用時では、TMFX服用後4時間以降の経過では、TMFX単独服用時に比べて有意に高い血中濃度を示した。 $AUC_{0-\infty}$ は $31.9\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ であり, TMFX単独服用時の $22.9\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ に比べて有意に高値を示した(Fig. 2)。 C_{max} $2.33\mu\text{g/ml}$, T_{max} 2.3時間, $T_{1/2}$ 8.2時間であり, C_{max} はTMFX単独服用時と有意差はなく, $T_{1/2}$ では有意な延長が認められた。

2) 尿中排泄

TMFX単独服用時, 乾燥水酸化アルミニウムゲル同時併用時およびprobenecid併用時の尿中のTMFX濃度と累積尿中回収率をTable 4およびFig. 3, 4に示す。TMFX単独服用時の尿中TMFX濃度は服用後0~2時間で $420.2\mu\text{g/ml}$ の最高濃度に達し, 12~24時間では $83.4\mu\text{g/ml}$ であった。累積尿中TMFX回収率は服用後

Table 1. Summary of healthy volunteers

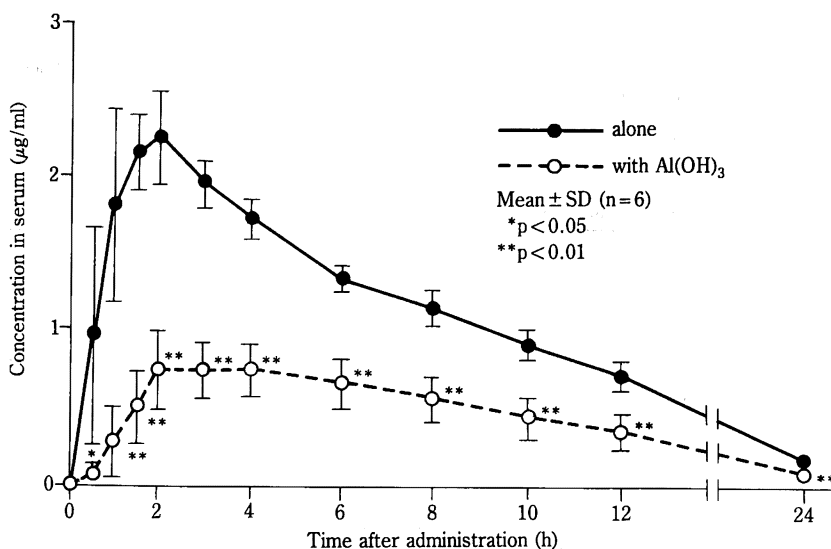
Case no.	Sex	Age (yrs)	BH (cm)	BW (kg)
A	Male	21	171.2	68.2
B	Male	21	169.5	63.0
C	Male	21	175.3	78.0
D	Male	21	176.0	62.7
E	Male	21	168.8	61.5
F	Male	20	176.0	64.7
Mean ±SD		20.8 ±0.4	172.8 ±3.1	66.4 ±5.6

Table 2. Serum concentration of temafloxacin in humans following oral administration of 300 mg of temafloxacin with and without Al(OH)₃ or probenecid

Treatment	Case no.	Serum levels (μg/ml)										
		0.5	1	1.5	2	3	4	6	8	10	12	24 h
Temafloracin alone	A	0.44	1.72	1.87	1.96	1.86	1.69	1.31	1.09	0.86	0.68	0.14
	B	0.48	1.49	1.91	2.03	1.96	1.75	1.43	1.26	1.02	0.79	0.22
	C	0.26	0.79	2.07	2.73	1.99	1.70	1.37	1.21	0.99	0.82	0.21
	D	2.06	2.22	2.26	2.13	1.76	1.55	1.23	0.98	0.82	0.60	0.11
	E	1.02	2.17	2.50	2.53	2.19	1.93	1.47	1.27	0.98	0.79	0.18
	F	1.49	2.48	2.35	2.14	1.98	1.73	1.28	1.07	0.80	0.63	0.12
	Mean ±SD	0.96 0.70	1.81 0.62	2.16 0.25	2.25 0.31	1.95 0.15	1.73 0.12	1.35 0.09	1.15 0.12	0.91 0.10	0.72 0.09	0.16 0.05
Temafloracin with Al(OH) ₃	A	0.00	0.02	0.26	0.79	0.80	0.83	0.90	0.79	0.64	0.53	0.13
	B	0.03	0.12	0.26	0.38	0.48	0.54	0.53	0.44	0.35	0.29	0.09
	C	0.07	0.31	0.57	1.05	0.90	0.86	0.71	0.62	0.45	0.39	0.11
	D	0.00	0.32	0.59	0.67	0.81	0.81	0.66	0.52	0.41	0.32	0.07
	E	0.21	0.66	0.86	0.99	0.87	0.90	0.69	0.57	0.43	0.34	0.08
	F	0.05	0.23	0.36	0.56	0.55	0.48	0.42	0.37	0.28	0.21	0.05
	Mean ±SD	0.06* 0.08	0.28** 0.22	0.49** 0.23	0.74** 0.26	0.73** 0.18	0.74** 0.18	0.65** 0.16	0.55** 0.15	0.43** 0.12	0.35** 0.11	0.09** 0.03
Temafloracin with probenecid	A	0.01	0.26	0.66	2.08	2.38	2.14	1.66	1.44	1.23	1.06	0.35
	B	0.00	0.03	0.19	1.02	1.68	2.11	1.85	1.64	1.41	1.21	0.47
	C	1.80	2.07	2.10	2.06	1.95	1.87	1.52	1.32	1.14	0.98	0.35
	D	0.01	1.58	2.47	2.28	2.11	2.11	1.70	1.48	1.27	1.14	0.41
	E	0.37	1.80	2.43	2.13	2.10	2.15	1.72	1.49	1.29	1.09	0.37
	F	0.20	1.60	2.31	2.47	2.38	2.20	1.77	1.53	1.34	1.09	0.36
	Mean ±SD	0.40 0.70	1.22 0.86	1.69 1.00	2.01 0.51	2.10 0.27	2.10** 0.12	1.71** 0.11	1.48** 0.10	1.28** 0.09	1.10** 0.08	0.39** 0.05

* Statistically significant compared with temafloxacin alone (p < 0.05)

** Statistically significant compared with temafloxacin alone (p < 0.01)

Fig. 1. Serum concentration of temafloxacin in humans following oral administration of 300 mg of temafloxacin with and without Al(OH)₃.

24時間では61.5%であった。

乾燥水酸化アルミニウムゲル同時併用時では、服用後0~2, 2~4, 4~6, 6~8, 8~12, 12~24時間の尿中TMFX濃度は、各々75.5, 81.9, 71.1, 76.6, 59.4, 35.4 μ g/ml, 累積尿中TMFX回収率は29.5%と有意な

低下を認めた(Fig.3)。

Probenecid併用時では、服用後24時間までの尿中TMFX濃度は、各々78.3, 91.7, 78.6, 70.4, 90.7, 95.2 μ g/ml, 累積尿中TMFX回収率は49.4%とTMFX単独服用時に比べて、有意な低下を示した(Fig. 4)。

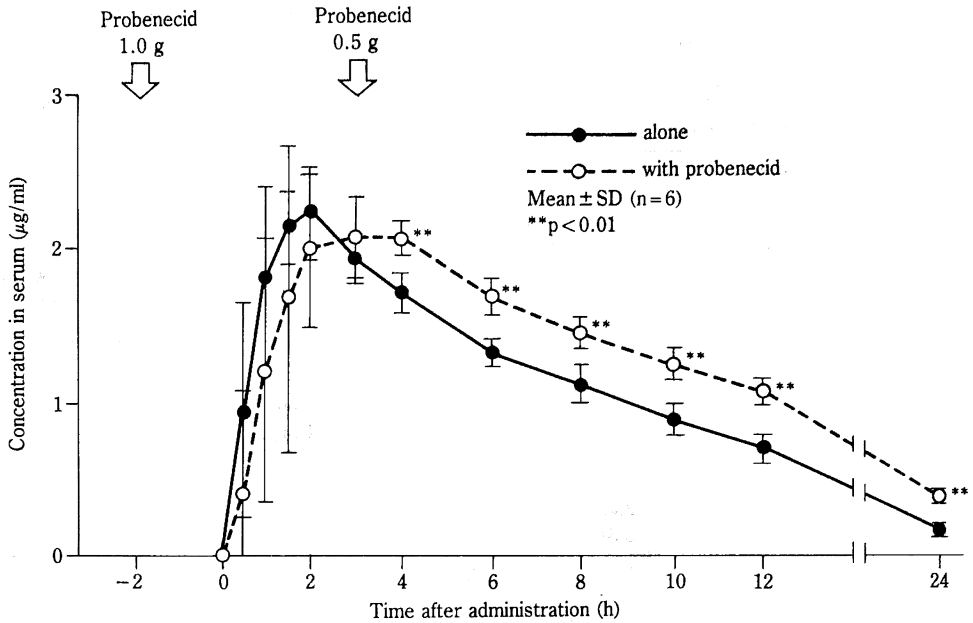


Fig. 2. Serum concentration of temafloxacin in humans following oral administration of 300 mg of temafloxacin with and without probenecid.

Table 3. Pharmacokinetic parameters of treatment in humans following oral administration of 300 mg of temafloxacin with and without Al(OH)₃ or probenecid

Treatment	Mean ± SD	Pharmacokinetic parameters			
		C _{max} (μ g/ml)	T _{max} (h)	T _{1/2} (h)	AUC _{0-∞} (μ g · h/ml)
Temafoxacin alone	Mean	2.33	1.8	5.7	22.9
	± SD	0.30	0.4	0.6	2.0
Temafoxacin with Al(OH) ₃	Mean	0.81**	3.3	6.1*	9.8**
	± SD	0.22	1.6	0.6	2.5
Temafoxacin with probenecid	Mean	2.33	2.3	8.2**	31.9**
	± SD	0.17	1.0	0.5	1.5

C_{max}: maximum concentration of the drug in serum

T_{max}: time to C_{max}

T_{1/2}: half-life of elimination phase

AUC_{0-∞}: area under the concentration-time curve from zero to infinity

Values represent mean ± SD of six volunteers.

* Statistically significant compared with temafloxacin alone (p < 0.05)

** Statistically significant compared with temafloxacin alone (p < 0.01)

II. 臨床試験

1. 対象および試験方法

1) 対象および投与方法

Table 5に示すごとく、扁桃腺炎1例、呼吸器感染症4例、尿路感染症2例に対して、GCPに準じて、患者の同意を得てTMFXを投与した。TMFXの1日投与量は300~600mgであり、5~10.5日にわたって経口投与した。起炎菌としては、呼吸器感染症では、*Haemophilus influenzae*が2例、*Pseudomonas aeruginosa*、*Streptococcus viridans*が各1例、尿路感染症では、*Escherichia coli*が1例に検出された。

2) 効果判定基準

TMFXの臨床効果は、本剤使用開始3日以内に自他覚所見の改善を認めたものを著効、7日以内のものを

有効とし、それ以上の日数を要しながらも改善が認められたものをやや有効、まったく改善が認められないか、または悪化したものを無効とした。細菌学的効果は、TMFX投与前後における起炎菌の検出度により判定した。

2. 成績

1) 効果

TMFXの臨床効果はTable 5に示すごとく、扁桃腺炎の1例は有効、呼吸器感染症4例中著効1例、有効1例、やや有効1例、無効1例、尿路感染症2例中有効2例であった。細菌学的効果は、呼吸器感染症における*H. influenzae*の2例、*P. aeruginosa*の1例で除菌を認めたが、*S. viridans*の1例ではTMFX投与後も存続した。尿路感染症では、*E. coli*の1例で除菌を認めた。

Table 4. Urinary excretion of temafloxacin in humans following oral administration of 300 mg of temafloxacin with and without $Al(OH)_3$ or probenecid

Treatment	Case no.	0~2		2~4		4~6		6~8		8~12		12~24		0~24 h
		UL (μ g/ml)	RR (%)	UL (μ g/ml)	RR (%)	UL (μ g/ml)	RR (%)	UL (μ g/ml)	RR (%)	UL (μ g/ml)	RR (%)	UL (μ g/ml)	RR (%)	RR (%)
Temafloracin alone	A	411.6	9.6	439.8	11.1	309.9	9.3	238.9	8.1	145.8	11.6	80.1	16.7	66.4
	B	289.0	6.6	127.3	10.0	76.2	5.7	123.7	7.0	138.8	10.3	72.9	16.3	55.8
	C	177.4	7.8	168.3	10.8	179.9	8.5	183.4	7.0	63.1	12.0	80.1	17.3	63.2
	D	501.7	9.0	110.1	8.7	198.9	7.6	174.6	7.0	195.7	8.7	74.6	14.0	54.0
	E	504.0	0.6	204.7	10.5	179.0	9.1	73.6	7.3	125.7	10.5	100.7	15.1	62.0
	F	637.2	12.3	375.3	11.4	189.2	9.8	92.8	7.5	189.1	12.0	92.2	14.8	67.8
	Mean \pm SD	420.2 \pm 165.5	9.0 \pm 2.0	237.6 \pm 137.2	10.4 \pm 1.0	188.8 \pm 74.3	8.3 \pm 1.5	147.9 \pm 62.3	7.3 \pm 0.5	143.1 \pm 48.2	10.8 \pm 1.3	83.4 \pm 10.8	15.7 \pm 1.3	61.5 \pm 5.6
Temafloracin with $Al(OH)_3$	A	21.4	1.0	54.5	5.0	116.4	7.5	165.0	6.2	50.4	6.1	56.6	12.5	38.2
	B	22.0	1.1	51.2	3.4	35.4	3.4	32.0	2.3	47.6	4.1	23.7	6.0	20.3
	C	80.5	3.2	93.3	6.4	96.5	5.4	41.4	3.9	94.3	7.0	33.9	9.2	35.2
	D	95.7	2.2	129.5	5.6	43.1	3.9	71.9	4.2	75.4	4.7	35.3	6.0	26.7
	E	159.0	5.0	79.3	6.4	83.2	5.0	84.9	3.5	52.8	5.9	36.9	6.9	32.7
	F	74.2	2.7	83.5	5.0	51.6	3.7	64.2	2.8	35.9	5.0	26.2	4.8	23.9
	Mean \pm SD	75.5** \pm 51.4	2.5 \pm 1.5	81.9 \pm 28.6	5.3** \pm 1.1	71.1** \pm 32.4	4.8** \pm 1.6	76.6** \pm 47.5	3.8** \pm 1.4	59.4* \pm 21.4	5.5** \pm 1.1	35.4** \pm 11.6	7.6** \pm 2.8	29.5** \pm 7.0
Temafloracin with probenecid	A	27.6	1.9	105.0	10.2	109.0	7.5	98.1	6.3	116.9	10.8	84.9	18.3	55.0
	B	12.6	0.6	66.3	6.9	65.9	7.2	49.8	5.8	131.2	9.8	102.9	14.8	45.0
	C	89.3	7.9	56.6	7.6	78.9	6.7	74.6	5.8	61.8	9.1	85.3	16.2	53.3
	D	62.8	3.8	151.0	7.6	117.2	6.0	78.0	5.9	42.0	6.3	118.5	15.6	45.0
	E	150.3	5.7	193.2	7.5	29.0	3.7	72.2	5.4	62.4	9.3	75.7	14.7	46.2
	F	127.3	5.3	77.8	9.0	71.9	7.1	49.6	6.1	129.6	9.5	103.9	15.0	52.0
	Mean \pm SD	78.3** \pm 54.5	4.2** \pm 2.7	91.7 \pm 34.0	8.1** \pm 1.2	78.6** \pm 31.9	6.4 \pm 1.4	70.4** \pm 18.5	5.9** \pm 0.3	90.7 \pm 39.6	9.1** \pm 1.5	95.2 \pm 15.9	15.8 \pm 1.4	49.4** \pm 4.5

UL: urine level RR: recovery rate

* Statistically significant compared with temafloxacin alone ($p < 0.05$)

** Statistically significant compared with temafloxacin alone ($p < 0.01$)

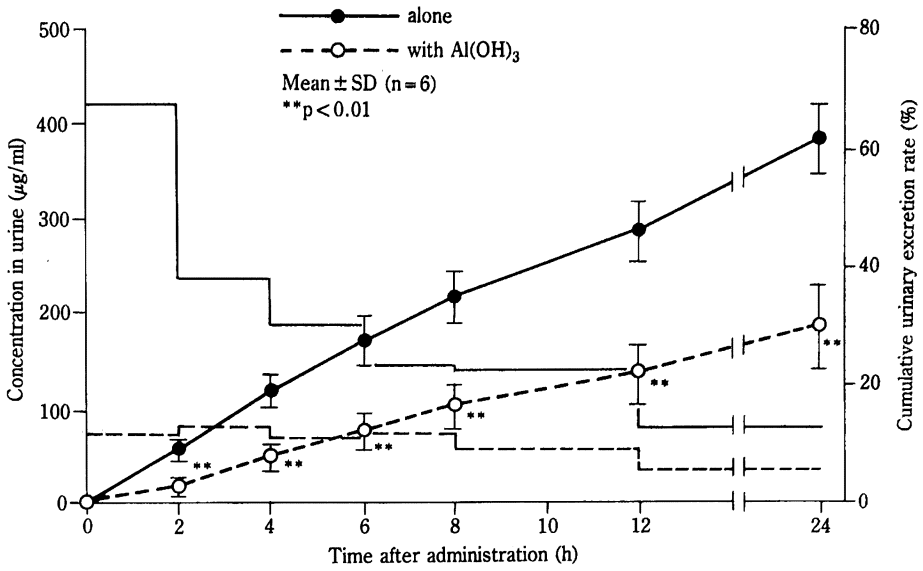


Fig. 3. Urinary excretion of temafloxacin in humans following oral administration of 300 mg of temafloxacin with and without Al(OH)₃.

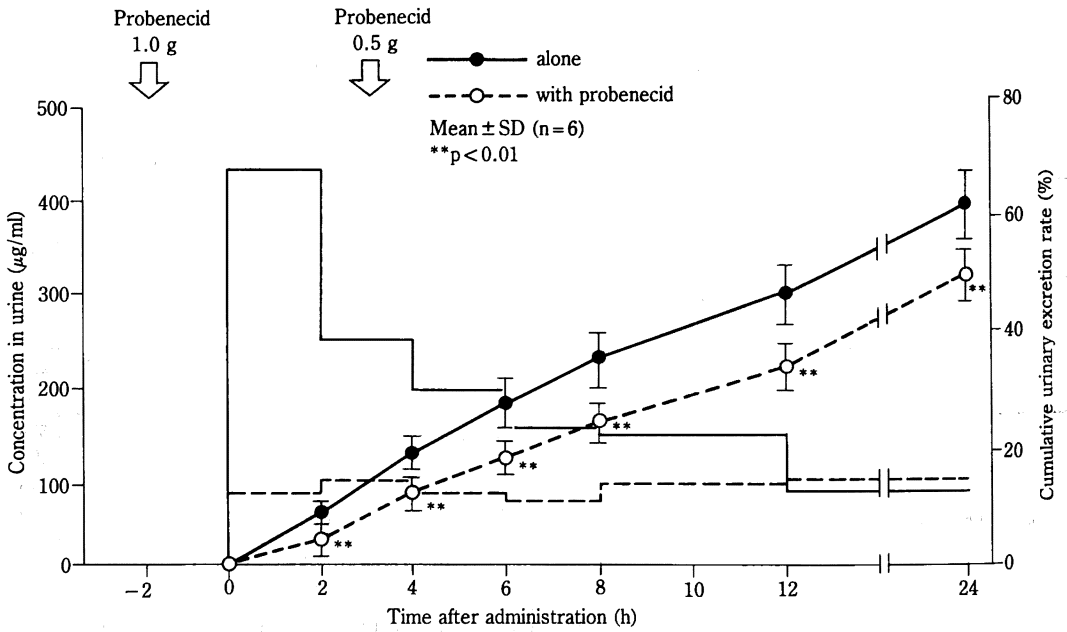


Fig. 4. Urinary excretion of temafloxacin in humans following oral administration of 300 mg of temafloxacin with and without probenecid.

2) 副作用および臨床検査値異常

自覚的副作用は全症例において認められなかった。

TMFX投与前後で実施された臨床検査成績はTable 6に示すごとく、異常変動を認めなかった。

Ⅲ. 考 察

最近、本邦におけるニューキノロン系抗菌剤の開発は目覚ましく、その幅広い抗菌スペクトルと抗菌力の強さから適応が広がり、日常の診療において繁用されている。このような状況において、次々と開発されて

Table 5. Clinical results with temafloracin

Case no.	Age/Sex	Clinical diagnosis	Causative organisms	Temafloracin		Response		Side effects	Remarks
				daily dose (mg)	duration (day)	bacteriological	clinical		
1	51/M	bronchitis	<i>H. influenzae</i> <i>P. aeruginosa</i>	300	10.5	eradicated	good	(-)	CVD
2	44/F	acute bronchitis	<i>S. viridans</i>	300	7	decreased	poor	(-)	(-)
3	47/M	obsolete pulmonary tuberculosis + bacterial infection	NT	300	9	unknown	fair	(-)	(-)
4	26/F	tonsillitis	NF	300	5	unknown	good	(-)	(-)
5	20/F	mycoplasma pneumonia	<i>H. influenzae</i>	600	9	eradicated	excellent	(-)	(-)
6	51/F	UTI	<i>E. coli</i>	300	7	eradicated	good	(-)	(-)
7	30/F	cystitis	NT	300	5	unknown	good	(-)	(-)

UTI: urinary tract infection

NF: normal flora NT: not tested

CVD: cerebral vascular disease

Table 6. Laboratory findings before and after temafloracin administration

Case no.	Before After	RBC ($\times 10^4$)	Hb (g/dl)	Plts. ($\times 10^4$)	GOT (mU/ml)	GPT (mU/ml)	Al-p (BLU/l)	BUN (mg/dl)	Cr (mg/dl)
1	B	509	16.8	34.5	13	27	4.0	5	0.5
	A	499	15.6	37.6	18	30	3.8	9	0.5
2	B	494	14.5	30.0	9	8	1.6	10	0.5
	A	496	14.7	29.1	12	11	1.8	NT	NT
3	B	461	14.5	24.1	17	13	*101	18.3	1.0
	A	422	13.0	38.2	18	21	*106	15.7	0.8
4	B	442	14.4	31.1	40	53	*206	9.7	0.6
	A	424	13.6	32.5	30	37	*176	12.4	0.6
5	B	434	12.2	22.6	19	11	*113	10.8	0.9
	A	453	12.6	37.7	15	12	*102	16.8	0.9
6	B	378	12.5	33.9	18	28	1.9	17	0.6
	A	370	11.8	33.3	20	26	1.8	16	0.6
7	B	417	12.9	NT	18	13	1.5	10	0.8
	A	408	12.6	NT	16	14	1.6	11	0.8

* KAU/l NT: not tested

Table 7. Inhibition of quinolone absorption by antacid

Quinolone	Dose (mg)	Percentage change (alone → with Al(OH) ₃)			Literature cited
		Cmax (μg/ml)	Tmax (h)	AUC _{0-∞} (μg · h/ml)	
Temafloxacin	300	- 65 (2.33 → 0.81)	+ 83 (1.8 → 3.3)	-57 (22.9 → 9.8)	
Sparfloxacin	200	- 22 (0.87 → 0.68)	- 25 (5.3 → 4.0)	-35 (21.1 → 13.7)	[3]
Fleroxacin	200	- 24 (2.37 → 1.81)	+ 63 (0.8 → 1.3)	-17 (32.6 → 27.0)	[2]
Ofloxacin	200	- 59 (3.23 → 1.31)	+118 (1.1 → 2.4)	-48 (23.8 → 12.4)	[1]
Ofloxacin	200	- 61 (2.05 → 0.79)	+150 (1.2 → 3.0)	-53 (10.4 → 4.9)	[8]
Lomefloxacin	200	- 70 (2.03 → 0.60)	+ 38 (1.3 → 1.8)	-63 (9.1 → 3.4)	[8]
Enoxacin	200	- 80 (2.26 → 0.46)	+100 (0.8 → 1.6)	-84 (11.4 → 1.8)	[1]
Norfloxacin	200	-100 (1.45 → <0.1)	NA (1.2 → -)	-97 (6.7 → 0.2)	[1]

NA: not available

来るニューキノロン系抗菌剤を系統的に評価する事は重要な事と考えられる。

日常の診療において併用される頻度の高い制酸剤が、ニューキノロン系抗菌剤の吸収阻害を起こす可能性について、我々は系統的な検討を行っており、TMFXについても既報¹⁻³⁾と同様の方法により検討を行った。制酸剤との同時併用によりCmaxで65%、AUC_{0-∞}で57%、尿中のTMFX回収率では52%単独服用時よりも低下したが、Tmax、T_{1/2}は延長しており、上記の薬物動態値の減少は代謝や排泄の変化によるものではなく、吸収阻害によるものと考えられた。

今回の制酸剤によるTMFXの吸収阻害の程度を既存のニューキノロン系抗菌剤と比較してみると、Table 7に示すごとく、CmaxおよびAUC_{0-∞}で50~100%の低下がみられている ofloxacin (OFLX)、lomefloxacin (LFLX)、enoxacin (ENX)、norfloxacin (NFLX)と同程度と考えられる。Grasela⁴⁾およびMisiak⁵⁾はENXについて、制酸剤との服用時間を4時間ずらせば吸収阻害はなくなると報告している。TMFXの同時服用時のCmaxの低下は65%であり、80%低下しているENXよりもやや弱い。したがって、制酸剤併用でも服用時間をずらすことによって、吸収阻害を防ぐ事は可能であることが示唆された。

制酸剤と同様に、我々はprobenecid併用による薬物の腎排泄に及ぼす影響について系統的に検討しており、TMFXについて従来と同様の方法^{6,7)}で検討した。Probenecidは、尿酸を含めた有機酸の腎尿細管分泌および再吸収の抑制剤であり、有機酸陰イオンに対する親和性により尿細管において他の薬剤の分泌を抑制する。この作用により、probenecidを併用した場合の薬剤の血中濃度、尿中排泄量および半減期など測定することにより腎排泄機序の類推が可能である。その結果、

TMFXでは単独服用時に比べprobenecid併用時では、NFLX⁸⁾、LFLX⁷⁾、およびciprofloxacin(CPFX)⁹⁾で認められているようなT_{1/2}の延長や尿中排泄率の減少等の薬物動態の変化を認めた。したがって、今回の成績からTMFXではNFLX、LFLXやCPFXのようにヒトにおける腎排泄機序として、糸球体濾過のほか尿細管分泌の関与があると考えられる。

臨床試験については、内科領域の諸感染症7例にTMFXを投与し、著効・有効5例の高い成績を得た。今回の成績は既存のニューキノロン剤の成績に比べても優れているものと考えられる。副作用および臨床検査値異常としては、7例全てにおいて特記すべき異常を認めず、きわめて安全性の高い合成抗菌剤であるとされる。以上の基礎的および臨床的検討結果より、TMFXは内科領域の感染症の治療に有用な薬剤になるものと考えられた。

(試験実施期間：平成2年10月～平成3年3月)

文 献

- 1) Shiba K, Saito A, Miyahara T, Tachizawa H and Fujimoto T: Effect of aluminium hydroxide, an antacid, on the pharmacokinetics of new quinolones in humans. 15th International Congress of Chemotherapy, Astr. No. 247, Istanbul, July 19, 1987
- 2) 柴 孝也, 他: 健康人におけるFleroxacinの胃腸管吸収に及ぼす制酸剤の影響. Chemotherapy 38(S-2): 344~349, 1990
- 3) 嶋田甚五郎, 他: Sparfloxacinに関する基礎的・臨床的研究. Chemotherapy 39(S-4): 234~244, 1991
- 4) Grasela T H, Schentag J J, Sedman A J, Wilton J H, Thomas D J, Schultz R W, Lebsack M E and

- Kinkel A W : Inhibition of enoxacin absorption by antacids or ranitidine. *Antimicrob Agents Chemother* 33 : 615~617, 1989
- 5) Misiak P, Toothaker R, Lebsack M, Sedman A and Colburn W : The effect of dosing-time intervals on the potential pharmacokinetic interaction between oral enoxacin and oral antacid. 28th ICAAC, Astr. No.1441, Los Angeles, Oct. 23, 1988
- 6) Shimada J, Yamaji T, Ueda Y, Uchida H, Kusajima H and Irikura T : Mechanism of renal excretion of AM-715, a new quinolone carboxylic acid derivative, in rabbits, dogs and humans. *Antimicrob Agents Chemother* 23 : 1~7, 1983
- 7) 加地正伸, 他 : NY-198にかんする臨床的研究。 *Chemotherapy* 36(S-2) : 513~526, 1988
- 8) Wingender W, Beermann D, Forster D, Graefe K-H and Kuhlmann J : Interactions of ciprofloxacin with food intake and drugs. *Proceedings of the 1st International Ciprofloxacin Workshop*, eds. by Neu HC and Wemta H, pp. 136~140, Extra Medica, Amsterdam, 1986
- 9) 宍戸春美, 松本慶蔵, 永武 毅, 田淵純弘 : 新キノロン剤NY-198の胃腸管吸収に関する研究—Crossover法による制酸剤の影響ならびに胃切除患者におけるofloxacinとの比較。 *Chemotherapy* 36(S-2) : 256~264, 1988
- 10) 柴 孝也 : ニューキノロン薬と制酸剤。 *Pharma Medica* 10 No.2, 68~73, 1992
- 11) 那須 勝, 熊澤浄一 : 第39回日本化学療法学会西日本支部総会, 新薬シンポジウム。 Temafloxacin(TA-167), 大分, 1991

Pharmacokinetics and clinical studies on temafloxacin

Hiromi Maezawa, Masaki Yosida, Kohya Shiba and Osamu Sakai

The Second Department of Internal Medicine, The Jikei University School of Medicine

3-19-18 Nishi-Shinbashi, Minato-ku, Tokyo 105, Japan

Atsushi Saito

Department of General Internal Medicine,

The Jikei University School of Medicine, Kashiwa Hospital

We performed basic and clinical studies on temafloxacin (TMFX), a newly synthesized quinolone, and obtained the following results.

1. Effects of antacid (dried aluminium hydroxide gel, AL) and probenecid on the gastrointestinal absorption and renal excretion of TMFX were investigated by a cross-over design in six healthy male volunteers.

The subjects received orally 200 mg of TMFX with and without 1 g of AL or 1.5 g of probenecid, and the time course of blood levels, urinary concentrations and urinary recovery of TMFX and its pharmacokinetic parameters were determined. TMFX concentrations in the samples were measured by the HPLC method. The pharmacokinetic parameters for TMFX obtained after each of the treatments were as follows: the C_{max} , T_{max} , $T_{1/2}$, $AUC_{0 \rightarrow \infty}$ and the urinary excretion rate for TMFX alone were 2.33 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 1.8 h, 5.7 h, 22.9 $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{ml}$ and 61.5%, respectively; those for coadministration with AL were 0.81 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 3.3 h, 6.1 h, 9.8 $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{ml}$ and 29.5%; and those for coadministration with probenecid were 2.33 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 2.3 h, 8.2 h, 31.9 $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{ml}$ and 49.4%.

Gastrointestinal absorption of TMFX was inhibited by interaction with AL, but the inhibition was middle class ($AUC < 30\%$, $C_{max} > 0.2 \mu\text{g}/\text{ml}$) among the new quinolones.

Coadministration of probenecid resulted in increases in serum half-life and $AUC_{0 \rightarrow \infty}$ and decreases in the urinary excretion rate. These data suggest that tubular excretion was involved in the renal excretion of the drug.

2. Four patients with respiratory infections, two with urinary tract infections and one with tonsillitis were treated orally at a daily dose of 300~600 mg of TMFX for 5~10.5 days. The clinical results were excellent in one case, good in five and poor in one. No side effects or abnormal laboratory values were observed.