

## Temafloracinの経口theophylline血中濃度に及ぼす影響

橋口浩二・木村雅司・多田羅 治・中林美枝子

沖本二郎・二木芳人・副島林造

川崎医科大学呼吸器内科\*

新しい経口 pyridone-carboxylic acid 系合成抗菌薬 temafloracin(TA-167: TMFX)の theophylline (TP) 血中濃度に及ぼす影響を6人の健康成人男子ボランティアを用いて検討した。

あらかじめボランティアに4日間1日400mgの徐放性経口TP製剤を投与して、4日目にコントロールの採血を行った。その後5日間TMFX1日600mgを併用し、併用3日目、5日目に採血し、コントロールのTP血中濃度と比較した。

併用3日目では最高血中濃度で4.1%、濃度曲線下面積で4.3%のTP血中濃度の減少がみられ、5日目では各々12.2%、9.8%の減少であったが統計学的には有意差は認められなかった。Total body clearanceは7.6%の増加を示した。

臨床的にも副作用は認められず我々の分類では第Ⅲ群に属し、本剤のTPへの影響は殆どないものと考えられた。

**Key words** : TA-167, temafloracin, theophylline, pyridone-carboxylic系合成抗菌剤

Temafloracin(TA-167: TMFX)は米国アボット社で開発された新しい経口 pyridone-carboxylic acid 系合成抗菌薬である。

本剤は従来の同系薬同様、グラム陽性球菌・陰性桿菌更にマイコプラズマ・クラミジア等に幅広く強力な抗菌活性を示し、血中濃度半減期は約7時間と長く、安全性も高いものと考えられている<sup>1)</sup>。約10年前から新しい経口合成抗菌薬の抗菌スペクトルが広がられた事により、本系統の薬剤は臨床の場、特に呼吸器感染症に対して用いられる頻度が増加した。その結果、慢性閉塞性肺疾患患者等に気管支拡張剤としてしばしば使用されるtheophylline(TP)製剤とenoxacin(ENX)が併用された場合、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が頻発する事実が認められ報告された<sup>2)</sup>。我々は現在までに13種類の経口 pyridone-carboxylic acid 系合成抗菌薬についてTP血中濃度に対する影響を検討してきた<sup>3-12)</sup>。TP血中濃度への影響は薬剤間で差が大きく、基礎的実験成績のみでは確実な評価も得られない様である。従って新規の化合物については、ボランティア試験等でこの点を明らかにする事が必要不可欠と考えられる。また、全てのボランティアに対し本研究の目的を説明し理解および賛同を得た。

今回我々はTMFXについて、健康成人男子ボランテ

ィアを用いてTP血中濃度に及ぼす影響を検討したので以下にその成績を報告する。

## I. 実験方法

## 1. 対象

健康成人男子ボランティア6名を対象とした。年齢は26~36歳、平均31.3歳、体重58~83kg、平均69kgであった(Table 1)。実験開始に先だて末梢血液、肝、腎機能検査および内科的診察を行って異常のない事を確認した。

## 2. 薬剤並びに実験スケジュール

使用薬剤は徐放性TP製剤テオドール<sup>®</sup>(Theodur<sup>®</sup>, 日研化学)100mg錠およびTMFXの150mg錠(田辺製薬)で、各々の投与量は喘息患者の標準的投与量からTPは1日400mg、12時間毎2分割、また、TMFXは慢性気道感染症の標準的投与量と考えられる1日600mg、12時間毎2分割投与とした。

薬剤投与および採血スケジュールはFig. 1の如くで、あらかじめTP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TMFXの併用を開始し、併用開始後3日目、5日目に採血し、TP血中濃度をコントロール値と比較した。

採血は朝の服用前の0時間、服用後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

\*〒701-01 倉敷市松島577

定とするため、約550kcalの同一の朝食を摂取させた。また、薬剤は食後1時間に100~150mlの水で服用させた。

実験期間中はXanthineを含む食品(コーヒー、茶、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を確認し、異常があれば必要に応じて内科的診察、検査を追加実施するようにした。

### 3. 薬剤濃度測定

TPの血中濃度の測定は、第3者機関であるSpecial Reference Laboratories (SRL)社に依頼してEnzyme Immunosorbent Assay(EIA)法にて行った。また、TMFXについては三菱油化ビーシーエルに依頼し測定した。

### 4. 成績の解析

TP血中濃度の各々の比較は、最高血中濃度( $C_{max}$ ,  $\mu\text{g/ml}$ )、最高血中濃度時間( $T_{max}$ , h)、濃度曲線下面積

( $AUC_{0-10}$ ,  $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ )およびTotal body clearance ( $Cl_{TB}$ ,  $\text{ml/min}$ )の各薬動学的パラメーターを用い、6名の平均値で行った。

有意差検定はpaired-T testおよびWilcoxon検定で行った。

## 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日目、5日目のTP血中濃度推移を示した。TP単独投与4日目の血中濃度は、薬剤服用前の0時間で5.9~10.4、平均 $8.0 \pm 0.6 \mu\text{g/ml}$ 、ピーク値は各々2~8時間で8.0~12.1  $\mu\text{g/ml}$ 、平均値では6時間後の $9.8 \pm 0.6 \mu\text{g/ml}$ であった。これに対してTMFX併用3日後では0時間が6.5~8.5、平均 $7.6 \pm 0.3 \mu\text{g/ml}$ とコントロール値より0.4  $\mu\text{g/ml}$ 低値を示し、ピーク値は各々4~6時間で8.8~10.8  $\mu\text{g/ml}$ 、平均値では6時間後の $9.6 \pm 0.3 \mu\text{g/ml}$ であった。併用5日目では更にTP血中濃度は低下し、0時間では、 $7.3 \pm 0.4 \mu\text{g/ml}$ 、ピーク値では6時

Table 1. Background of volunteers

Volunteer no.	Sex	Age (yrs)	Height (cm)	Weight (kg)	Smoking habit
1	M	34	173	75	-
2	M	26	169	59	+
3	M	31	176	83	-
4	M	36	175	70	+
5	M	30	175	69	+
6	M	31	164	58	-
Mean $\pm$ SE		31.3 $\pm$ 1.4	172.0 $\pm$ 1.9	69.0 $\pm$ 3.9	

SE: standard error

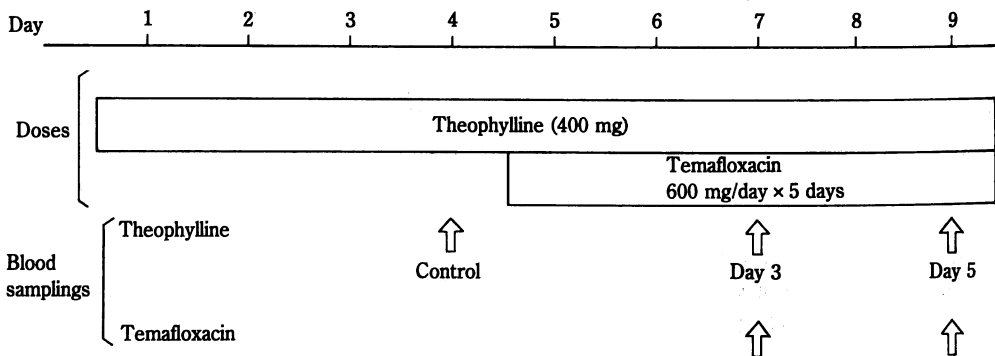


Fig. 1. Schedule of administrations and samplings.

間後の $8.7 \pm 0.3 \mu\text{g/ml}$ が得られている。但し、併用3日目、5日目のTP血中濃度の減少には有意差は認められなかった。個々の薬動学的パラメーターはTable 3に示した。

Fig. 2には各採血日のTP血中濃度の平均値での推移を、また、各薬動学的パラメーターはその下段に示した。 $C_{\text{max}}$ およびAUCはコントロール値からの併用3日目、5日目といずれも減少傾向を示したが、統計学的には有意差を認めていない。5日目の $Cl_{\text{TB}}$ は $18.5 \pm 0.9 \text{ml/min}$ で、コントロールの $17.2 \pm 0.8 \text{ml/min}$ に比し7.6%の増加であったが、有意差は得られていない。

Fig. 3には同時に測定したTMFXの3日目、5日目の血中濃度推移を示したが、各々の $C_{\text{max}}$ は4.73, 4.22  $\mu\text{g/ml}$ , AUCは31.9, 30.09  $\mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ で特に蓄積傾向などはみられなかった。

実験期間中特に自覚症状の出現はみられず、また、実験終了後の臨床検査成績でも異常変動は認められなかった。

### Ⅲ. 考 察

ENXの併用によりTP血中濃度が上昇し、それに基づいて副作用が頻発することがWijnandsにより報告<sup>2)</sup>されて以来、新しいpyridone-carboxylic acid系合成抗菌薬のTPとの薬剤相互作用を知る事は临床上必要不可欠と考えられている。Table 4に我々が現在迄に検討した成績<sup>3-12)</sup>の一覧を示したが、 $C_{\text{max}}$ , AUCの各パラメーターについて、各々のコントロール値に対する5日目の増加率を比較したものである。我々は、コントロール値に対する併用5日目のTP血中濃度の $C_{\text{max}}$ あるいはAUCの変化において以下の様な基準を設定し、3群に分類している<sup>13)</sup>。第I群は併用5日目のTP血中濃度の $C_{\text{max}}$ 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の極めて高いと考えられるものでpipemidic acid, ENXが分類され、併用5日目の $C_{\text{max}}$ で各々71%, 74%の増加がみられAUCでは各々79%, 84%の増加がみられた。臨床的にも20~40%に消化器症状等の副作用が出現し

Table 2. Serum concentration of theophylline administered with temafloracin

Condition	No.	Time (h)							
		0	1	2	3	4	6	8	10
Control	1	10.4	10.8	11.0	12.1	11.9	11.9	11.1	8.9
	2	7.5	8.5	8.5	11.0	10.3	9.6	8.4	6.5
	3	5.9	5.5	6.5	7.1	7.1	7.5	8.0	6.2
	4	8.9	9.8	10.2	9.6	9.6	9.7	9.0	8.8
	5	7.2	8.5	8.5	9.4	9.1	9.8	8.7	7.4
	6	7.8	7.8	9.1	9.0	8.6	10.5	9.9	8.1
	Mean ±SE	8.0 ±0.6	8.5 ±0.7	9.0 ±0.6	9.7 ±0.7	9.4 ±0.7	9.8 ±0.6	9.2 ±0.5	7.7 ±0.5
+Temafloracin (Day 3)	1	8.5	8.2	8.8	9.1	8.8	10.8	10.5	10.2
	2	7.8	9.4	9.9	10.4	10.7	9.5	7.5	6.4
	3	7.5	7.9	8.7	9.1	8.8	9.3	8.2	7.2
	4	6.5	6.1	6.9	7.2	7.4	8.8	8.5	7.8
	5	7.4	8.1	9.5	9.1	10.4	10.0	9.0	7.5
	6	8.0	7.6	7.8	8.6	8.8	9.1	7.9	7.4
	Mean ±SE	7.6 ±0.3	7.9 ±0.4	8.6 ±0.5	8.9 ±0.4	9.2 ±0.5	9.6 ±0.3	8.6 ±0.4	7.8 ±0.5
+Temafloracin (Day 5)	1	8.9	8.5	8.0	9.0	8.8	9.6	9.1	8.6
	2	6.1	6.8	7.8	8.3	8.9	7.8	7.3	6.3
	3	6.9	7.3	7.8	8.2	8.6	8.9	8.2	7.0
	4	7.7	9.3	9.4	9.9	9.6	9.5	10.4	10.0
	5	7.8	7.8	7.7	7.5	8.1	8.7	8.3	7.6
	6	6.2	6.2	6.7	6.7	6.6	7.6	7.4	6.7
	Mean ±SE	7.3 ±0.4	7.7 ±0.5	7.9 ±0.4	8.3 ±0.5	8.4 ±0.4	8.7 ±0.3	8.5 ±0.5	7.7 ±0.6

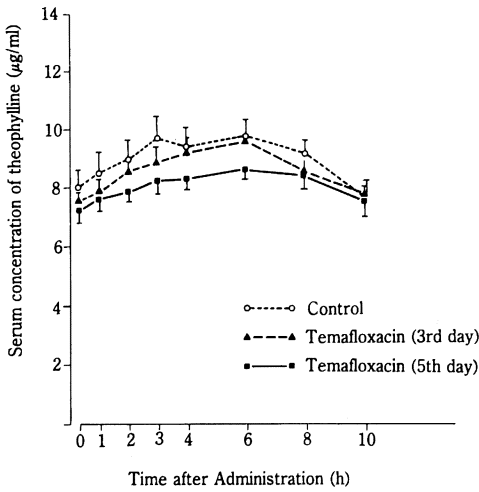
SE: standard error

Table 3. Pharmacokinetic parameters of theophylline

(actual measurement)

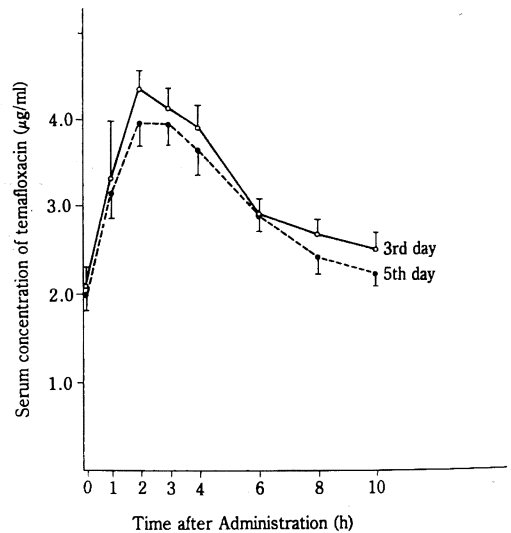
Condition	No.	AUC <sub>0-10</sub> ( $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ )	C <sub>max</sub> ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )	T <sub>max</sub> (h)	Cl <sub>FB</sub> (ml/min)
Control	1	111.85	12.1	3	14.9
	2	89.70	11.0	3	18.6
	3	69.90	8.0	6	20.3
	4	94.65	10.2	2	17.6
	5	88.05	9.8	6	16.2
	6	91.60	10.5	6	15.5
	Mean ± SE		90.96 ± 5.49	10.27 ± 0.56	4.3 ± 0.76
+ Terafloxacin (Day 3)	1	96.35	10.8	6	14.5
	2	90.05	10.7	4	18.5
	3	84.85	9.3	6	19.6
	4	76.95	8.8	6	18.3
	5	91.50	10.4	4	15.6
	6	82.60	9.1	6	20.2
	Mean ± SE		87.05 ± 2.84	9.85 ± 0.36	5.3 ± 0.42
+ Terafloxacin (Day 5)	1	89.15	9.6	6	18.7
	2	75.80	8.9	4	18.9
	3	80.85	8.9	6	17.6
	4	96.65	10.4	8	14.6
	5	80.65	8.7	6	20.7
	6	69.30	7.6	6	20.3
	Mean ± SE		82.07 ± 3.95	9.02 ± 0.38	6.0 ± 0.52

SE: standard error



Condition	C <sub>max</sub> ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )	T <sub>max</sub> (h)	AUC <sub>0-10</sub> ( $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ )	Cl <sub>FB</sub> (ml/min)
Control	10.3 ± 0.6	4.3 ± 0.8	91.0 ± 5.5	17.2 ± 0.8
Terafloxacin (3rd day)	9.9 ± 0.4	5.3 ± 0.4	87.1 ± 2.8	17.8 ± 0.9
Terafloxacin (5th day)	9.0 ± 0.4	6.0 ± 0.5	82.1 ± 4.0	18.5 ± 0.9
Mean ± SE (n=6)				

Fig. 2. Mean serum concentration of theophylline administered with terafloxacin (600 mg/day).



Condition	C <sub>max</sub> ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )	T <sub>max</sub> (h)	AUC <sub>0-10</sub> ( $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ )
+ Terafloxacin (3rd day)	4.73 ± 0.38	2.5 ± 0.43	31.9 ± 2.18
+ Terafloxacin (5th day)	4.22 ± 0.24	2.33 ± 0.42	30.09 ± 1.59

Fig. 3. Serum concentration of terafloxacin

Table 4. Influence of quinolones on serum level of theophylline

Group	Quinolones and daily dose (mg)		% increase of TP level at 5th day		Side effects (%)
			C <sub>max</sub>	AUC	
I	pipemidic acid	1500	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
	Y-26611	400	20	24*	0
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	-12	-10	0
	levofloxacin	300	3	2	0

\*P&lt;0.05 \*\*P&lt;0.01 § at 7th day

ていた。第Ⅱ群は併用5日目のTP血中濃度のC<sub>max</sub>あるいはAUCのコントロール値よりの上昇率が15~39%の範囲で、患者条件等により副作用発現の可能性があると考えられるもので、ciprofloxacin (CPFX), OPC-17116等5剤が分類される。臨床的にもOPC-17116では20%に副作用症状がみられており、患者条件や投与量・投与方法によっては副作用の発現する可能性が考えられる。第Ⅲ群は併用5日目あるいは7日目のTP血中濃度のC<sub>max</sub>あるいはAUCの上昇率が14%以下でコントロール値と有意差なく、TPとの薬剤間相互作用がないと考えられるものでnorfloxacin, ofloxacin並びにTMFX等が分類された。TMFX, lomefloxacin, fleroxacinはマイナスの増加率即ちTP血中濃度の減少を示したが、統計学的には有意差を認めず、分類上問題ないと考えた。

このTPとpyridone-carboxylic acid系合成抗菌薬との相互作用は、合成抗菌薬が肝でのTP代謝に拮抗する結果と考えられているが<sup>14,15)</sup>、この代謝はその他年齢、肝機能、心機能あるいは感染合併等様々な要因に影響され、また個人差も大きいと考えられている<sup>16)</sup>。

CPFXは我々の分類では第Ⅱ群に分類されたが、Raoff<sup>17)</sup>等の報告によるとTPとCPFXの投与された症例において61%にTP血中濃度の上昇が認められ、全体の30%に中毒域迄のTPの上昇が認められ、慢性閉塞性肺疾患を持つ高齢者においてより高頻度に認められたとされており、ボランティア成績のみで画一的な評価は出来ないと考えられるが、我々の分類は一つの

薬剤間の相互作用程度の比較という点で有用であると考えている。

今回検討したTMFXはTP血中濃度への影響は殆どないと考えられ、臨床TPとの併用には問題ないものと考えられた。

## 文 献

- 1) 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。Temafloracin(TA-167), 大分, 1991
- 2) Wijnands W J A, Van Herwaarden C L A and Vree T B: Enoxacin raises plasma theophylline concentrations. *Lancet* 2: 108~109, 1984
- 3) 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: 413~423, 1986
- 4) 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
- 5) 二木芳人, 副島林造, 川根博司, 角 優, 梅木茂宣: 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
- 6) Niki Y, Soejima R, Kawane H, Sumi M and Umeiki S: New synthetic quinolone antimicrobial agents and serum concentration of theophylline. *Chest* 92: 663~669, 1987

- 7) Niki Y, Sumi M, Hino J, Kawane H and Soejima R : Effects of new quinolones on serum concentrations of theophylline in healthy volunteers. *Rev Infect Dis* 36 (S-1) : 529~534, 1988
- 8) 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
- 9) 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
- 10) Niki Y, Umeki S, Kawane H, and Soejima R : The newest quinilone antimicrobial agents and theophylline. *Chest* 95: 486, 1989
- 11) 二木芳人, 田坂佳千, 岸本寿男 : 新経口合成抗菌薬FleroxacinのTheophylline血中濃度に及ぼす影響。 *Chemotherapy* 38 (S-2) : 364~371, 1990
- 12) 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
- 13) Niki Y, Hashiguchi K, Okimoto N and Soejima R: Quinolone antimicrobial agents and theophylline. *Chest* 101: 881, 1992
- 14) Lohman S M and Miech R P : Theophylline metabolism by rat liver microsomal system. *J Pharmacol Exp Ther* 196 : 213~225, 1976.
- 15) Jenne J, Nagasawa H and Thompson R D : Relationship of urinary metabolites of theophylline to serum theophylline levels. *Clin Pharmacol Ther* 19 : 375~381, 1976
- 16) Bukowskyj M, Nakatsu K and Munt P W : Theophylline reassessed. *Ann Intern Med* 101 : 63~73, 1984
- 17) Raof S, Wollschlager C, Khan F A. : Ciprofloxacin increases serum levels of Theophylline. *Am J Med* 82 : 115~118, 1987

### Effect of temafloxacin on serum concentration of theophylline

Kohji Hashiguchi, Masashi Kimura, Osamu Tatara, Mieko Nakabayashi,  
Niro Okimoto, Yoshito Niki and Rinzo Soejima

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

We studied the effect of temafloxacin (TMFX), a new oral pyridone-carboxylic acid derivative, on the serum concentration of theophylline in 6 healthy male volunteers.

Theophylline alone was given for four days at a daily dose of 200 mg b. i. d., and the serum samples were obtained as a control. After 5 days, concomitant administration of TMFX at a daily dose of 300 mg b. i. d. was started.

Blood was drawn on the third and fifth days of concomitant administration, and the serum concentration of theophylline was compared with that of the control.

On the third day of concomitant administration,  $C_{max}$  and AUC were 4.1% and 4.3% lower than those of the control. On the fifth day they were 12.2% and 9.8% lower than those of the control. Total body clearance of theophylline showed a 7.6% increase from that of the control at day 5.

The above results suggested that TMFX might be a safe drug when administered to patients concomitantly with theophylline.