

新経口合成抗菌薬grepafloxacinのテオフィリン血中濃度に及ぼす影響

二木芳人・中島正光・橋口浩二・中林美枝子・玉田貞雄・沖本二郎・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grepafloxacin (GPFX) のtheophylline血中濃度に及ぼす影響を、5名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4日間、1日400mgの徐放性theophylline製剤を投与して、4日目に前採血を行いcontrol値とした。その後5日間にわたってGPFXを1日200mg(朝1回内服)にて併用投与し、併用3日目、5日目に採血して、theophylline血中濃度をcontrol値と比較した。

併用3日目のtheophylline血中濃度は、最高値で1.29倍、AUCで1.31倍 control値より上昇を認め、total body clearanceは0.76倍と低下した。併用5日目では各々のparameterの変化率は1.28, 1.33, 0.74倍で、3日目と著差を認めなかった。

1例で併用第1日目より、theophylline単独投与時から訴えていた、手指の振戦、熱感の軽度増強を認めたが、中止には到らなかった。

以上の結果、GPFXは、theophyllineとの併用でその血中濃度を軽度上昇させ、その程度はciprofloxacinやtosufloxacinと同等と考えられた。

Key words: grepafloxacin, テオフィリン, 薬物相互作用

Grepafloxacin (GPFX) は大塚製薬徳島研究所で新しく開発された経口pyridone-carboxylic acid系合成抗菌薬で、グラム陽性、陰性菌に幅広く勝れた抗菌活性を示すと同時に、極めて勝れた吸収性と長い血中濃度半減期を示す点を特長とする¹⁾。その特性から各種感染症に1日1回の投与でも効果が期待出来るものと評価されている。

1980年代に入って本系統の経口合成抗菌薬が相次いで開発され、現在(1991年1月)までに6剤が臨床応用されるに到っている。その勝れた抗菌活性と幅広い抗菌スペクトル、さらには良好な組織移行性などの特長をもって、これらは幅広い領域で高い有用性を評価されている。

しかし他方、これらが呼吸器感染症にも適応を拡げた結果、その臨床成績の中から、enoxacin (ENX) が、気管支拡張剤としてしばしば慢性閉塞性肺疾患患者などに使用されるtheophylline製剤と併用された場合、肝でのtheophylline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の頻発がみられる事が報告された^{2,3)}。

現在までの我々の検討成績では³⁻¹³⁾、既存のpipemidic acid (PPA) にもENXに準ずる強い影響がみられ⁵⁾、新しいものではciprofloxacin (CPFX)^{4,5)}、pefloxacin (PFLX)⁵⁾あるいは、tosufloxacin (TFLX)^{8,9)}で、ENXやPPA程ではないが20~30%程度の血中濃度上昇の作用が認められる。その構造相関などは現段階では明確でない。

従って、新規の本系統の化合物について、この点を明確にしておく事は、その臨床応用に際し必要不可欠と考

えられる。

今回我々はGPFXについて、健康成人男子ボランティアを用いて経口theophylline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

文書で同意の得られた本試験参加の健康成人男子ボランティア5名を対象とした。年齢は26歳~34歳、平均30.4歳、体重58~83kg、平均66.8kgで内1名が喫煙者であった(Table 1)。実験開始に先立って、末梢血液、肝、腎機能検査および内科的診察、問診を行って異常のない事を確認した。

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® (Teodur®, 日研化学) 100mg錠およびGPFXの100mg錠(フィルムコーティング錠、大塚製薬)で、各々の投与量は喘息患者の標準的投与量からtheophyllineは1日400mg、12時間毎2分割服用、また、GPFXは慢性気道感染症の基本的投与量と考えられる1日200mg、朝食後1回内服とした。

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control値とした。その後5日目よりGPFXの併用を開始し、併用3日目、5日目に採血して、theophylline血中濃度をcontrol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定とする為、550kcalの朝食を摂取させた。また薬剤は食後約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、その他の日常生活には特に制限を加えなかった。

毎日、問診により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、血液検査などを実施するようにした。

3. 藥劑濃度測定

Theophylline血中濃度の測定は、第3者機関のSpecial Reference Laboratories (SRL) 社に依頼して、HPLC法にて行った。また、同時に尿中theophylline濃度も、0～10時間の蓄尿を行って実施した。

GPFxの血中，尿中濃度は，大塚製薬徳島研究所にて，bioassay法で行った。

4. 成績の解析

Theophylline血中濃度の推移, 最高血中濃度 (Cmax,

$\mu\text{g/ml}$), 最高血中濃度到達時間 (T_{max} , hrs), 血中濃度曲線下面積 (AUC_{0-10} , $\mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$) および theophylline の total body clearance (Cl_{TB} , ml/min) の各薬動学的 parameter について比較を行った。

統計学的解析は両側のT検定にて行った。

II. 成績

Table 2に個々のボランティアの control, 併用3日目, 5日目のtheophylline血中濃度推移を示した。

Theophylline単独投与4日目のcontrolの血中濃度は、0時間値で $6.5 \sim 9.0$ (平均 7.5 ± 0.4) $\mu\text{g/ml}$ を示し、個々のCmaxは2～4時間にみられた $9.0 \sim 10.6$ (平均 9.8 ± 0.6) $\mu\text{g/ml}$ であった。これに対しGPFx併用3日目では0時間値 $8.9 \sim 11.0$ (平均 9.9 ± 0.4) $\mu\text{g/ml}$, Cmaxは4～6時間で $11.7 \sim 13.9$ (平均 12.8 ± 0.7) $\mu\text{g/ml}$ と各々有意の上昇を認めた。併用5日目の0時間, Cmax値は各々平均で 10.9 ± 0.5 , $12.7 \pm 0.9 \mu\text{g/ml}$ と3日目と有意差を認めなかった。

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、また、下段には各薬動学的parameterを同じく平均値で示したが、併用3, 5日目の

Table 1. Subject demographics

Volunteer	Sex	Age (year)	Height (cm)	Weight (kg)	Smoking habit
1	M	34	173	75	—
2	M	31	176	83	—
3	M	31	164	58	—
4	M	26	169	59	+
5	M	30	173	59	—
Mean ± SE		30.4 ± 1.3	171 ± 2.1	66.8 ± 5.1	

Day	-1	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Administration Theophylline Grepafloxacin										
Blood collection										
Laboratory tests	†							3rd day		5th day†

Administration

Theophylline: 200 mg b.i.d. (9:00, 21:00)

Grepafloxacin: 200 mg o.d. (9:00)

Blood collection

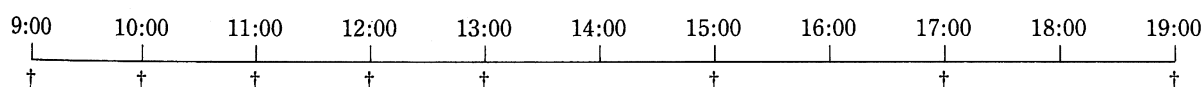


Fig. 1 Schedule for administration and blood sampling.

theophylline血中濃度はいずれの採血時間にも有意の上昇を示し、Cmax, AUCも併用3日目で1.29, 1.31倍, 5日目では1.28, 1.33倍と有意の上昇を示している。併用5日目のCl_{TB}はcontrolに比し26%の低下を示した。

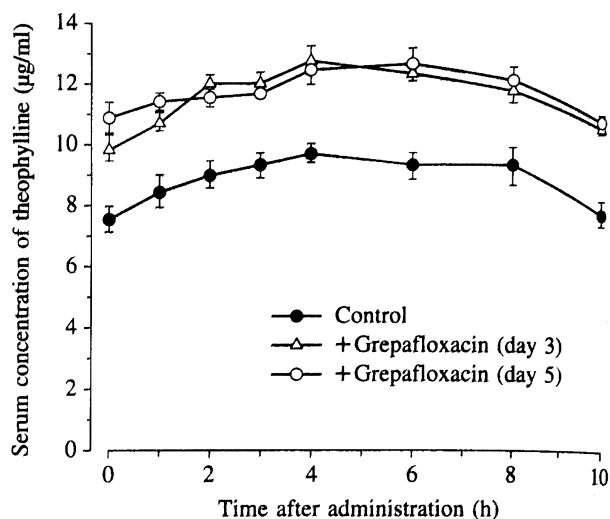
Fig. 3には同時に測定したGFPXの血中濃度推移を示したが、特に蓄積傾向などはみられていない。

Table 3には両剤の0～10時間の尿中排泄を示したが、これも特に併用によると思われる異常は認められていない。

実験期間中の自覚症状としては、1例(症例3)で手指の振戦、熱感の増強の訴えがあったが、これらの症状はtheophylline単独投与開始当日よりみられていたもので、増強の程度も極めて軽く、併用中の5日間特に増悪傾向もなく、実験終了と同時に消失した。本例も含めて、実験前後で血圧、体温あるいは、臨床検査成績の異常変動を認めたものはなかった。

Ⅲ. 考 察

経口pyridone carboxylic acid系合成抗菌薬は、我々のtheophylline血中濃度に及ぼす影響の一連の成績⁹⁻¹³⁾から3群に分類する事が出来る。すなわち第1群として強い影響を示すもの、これにはENX, PPAが含まれる。次に軽度の影響を示す第2群には、PFLX, CPFx, TFLXがあり、今回検討したGFPXもこの第2群に含まれるものと考えられる。第3群の影響を及ぼさないものとしては、



	Cmax (μg/ml)	Tmax (h)	AUC ₀₋₁₀ (μg·h/ml)	Cl _{TB} (ml/min)
Control	9.9±0.3	5.4±1.1	89.5±3.6	32.0±1.3
+Grepafloxacin (3 rd day)	12.8±0.4**	4.4±0.4	117.6±2.8**	24.2±0.6**
+Grepafloxacin (5 th day)	12.7±0.4**	5.2±0.5	118.7±3.0**	23.8±0.6**

*: P<0.05 ** : P<0.01 Mean±SE (n=5)

Fig. 2. Mean serum concentration of theophylline administered with grepafloxacin (200 mg/day).

Table 2. Serum concentration of theophylline administered with grepafloxacin

Condition	No.	Time (h)							
		0	1	2	3	4	6	8	10
Control	1	9.0	10.0	10.4	10.0	10.6	10.5	9.9	8.9
	2	7.7	8.8	9.4	9.7	10.1	9.5	10.5	8.3
	3	6.9	7.0	8.1	7.9	9.0	8.7	9.1	7.8
	4	6.5	7.4	8.6	9.4	10.0	8.9	7.2	6.7
	5	7.3	8.6	8.4	9.4	9.0	8.2	9.4	7.0
	mean ±SE	7.5 0.4	8.4 0.5	9.0 0.4	9.3 0.4	9.7 0.3	9.2 0.4	9.2 0.6	7.7 0.4
+ Grepafloxacin (Day 3)	1	10.6	11.4	12.3	12.0	12.5	12.6	11.6	10.4
	2	11.0	10.9	12.1	12.7	13.9	13.0	12.7	10.9
	3	9.5	10.6	12.8	12.9	13.1	12.4	12.7	11.1
	4	9.4	11.3	11.9	11.7	12.8	11.9	10.9	9.9
	5	8.9	9.9	10.9	10.6	11.7	11.6	10.7	10.9
	mean ±SE	9.9 0.4	10.8 0.3	12.0 0.3	12.0 0.4	12.8 0.4	12.3 0.3	11.7 0.4	10.6 0.2
+ Grepafloxacin (Day 5)	1	11.9	12.1	11.8	11.8	11.8	12.5	12.0	11.1
	2	11.1	11.4	12.1	11.7	13.5	13.7	13.1	10.8
	3	10.4	10.5	10.8	11.6	11.8	11.4	11.2	10.7
	4	11.8	11.4	12.1	12.1	13.1	13.8	12.4	11.2
	5	9.1	11.4	11.0	11.5	11.8	11.7	11.1	10.2
	mean ±SE	10.9 0.5	11.4 0.3	11.6 0.3	11.7 0.1	12.4 0.4	12.5 0.5	12.0 0.4	10.8 0.2

(μg/ml)

norfloxacin (NFLX)^{5,6)}, ofloxacin (OFLX)^{5,6)}, lomefloxacin (LFLX)^{8,10)}, fleroxacin (FLRX)¹⁰⁻¹²⁾ および sparfloxacin (SPFX)¹³⁾が確認されている (Table 4)。

実際の臨床使用に際しては、我々は第1群に属する薬剤は原則としてtheophyllineと併用すべきでないと考えている。また、第2群の薬剤は、我々の成績ではいずれも20~30%程度の血中濃度上昇を示すもので、副作用も殆んどみられなかったが、高齢者においてはCPFXでも50%を上まわる血中濃度上昇を原因とするとの報告¹⁴⁾もある。さらに、静脈投与などで比較的大量のtheophyllineを使用されている症例では、20%前後の血中濃度上昇を副作用発現を招く事も十分あり得るので、やはり第2群の薬剤もtheophyllineとの併用に際しては十分の注意が払われるべきであろう。

これらの薬物相互作用は、合成抗菌薬もしくはその代謝物の一部が、肝でのtheophylline代謝に拮抗する結果と考えられているが¹⁵⁻¹⁷⁾、それを原因すると考えられる共通の構造上の特徴や代謝物は特定出来ていない。おそらく、複数の要因が関与するものと考えられている。

Theophylline代謝はこれら以外にも種々の要因に影響される事が知られており、年齢差や個人差も十分に考慮されるべき要素である。従ってENXやPPAのみならず、GPFXも含めた第2群の各薬剤についてもtheophyllineと

の併用に際しては、各々の投与量、他の要因 (macrolides や cimetidin などの他の併用薬剤、肝機能障害、高齢者など)の有無に気を配り、theophylline投与量が比較的高い場合には、血中濃度のモニタリングも必要であると考えられる。

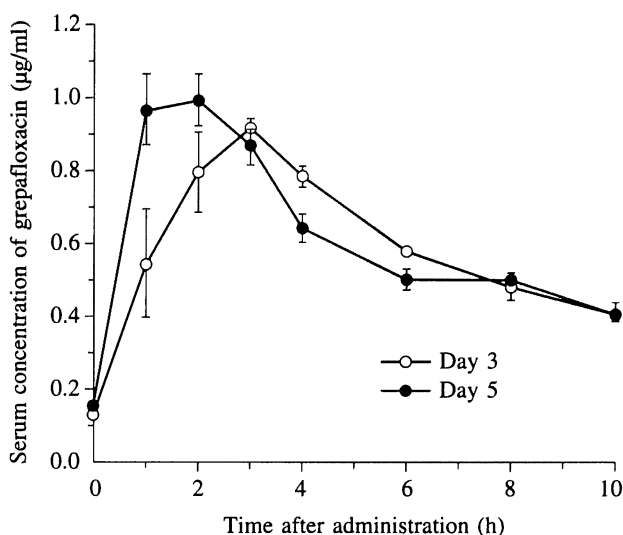


Fig. 3. Serum concentration of grepafloxacin administrated with theophylline (mean±SE, n=5).

Table 3. Urinary excretion of theophylline and grepafloxacin

Drug	Control		3rd day		5th day	
	Concentration (μg/ml)	Amount (mg)	Concentration (μg/ml)	Amount (mg)	Concentration (μg/ml)	Amount (mg)
Theophylline	46.1 ± 2.5	21.3 ± 4.3	53.9 ± 1.5	28.9 ± 1.2	54.7 ± 3.1	32.6 ± 3.4
Grepafloxacin	—	—	38.2 ± 2.7	20.3 ± 0.7	41.0 ± 6.8	22.9 ± 1.4

Table 4. Influence of quinolones on serum concentration of theophylline

Group	Quinolones	Daily dose (mg)		N	Combination/control ratio (mean)							Incidence of side effects (%)
		quinolone	theophylline		Cmax on day			AUC on day			Cl _{TB}	
					3rd	5th	7th	3rd	5th	7th	5th	
I	Pipemidic acid	1500	400	5	—	1.71**	—	—	1.79**	—	0.52*	20
	Enoxacin	600	400	5	1.53*	1.74*	—	1.70	1.84**	—	0.55*	40
	Enoxacin	600	400	10	—	—	1.61**	—	—	1.67**	—	70
	Enoxacin	500	200	10	—	—	1.89**	—	—	1.93**	—	0
	Enoxacin	300	400	10	—	—	1.41**	—	—	1.48**	—	0
II	Pefloxacin	400	400	5	1.22**	1.17*	—	1.22**	1.19*	—	0.82	0
	Ciprofloxacin	600	400	5	1.26*	1.17*	—	1.23**	1.22**	—	0.81*	0
	Tosufloxacin	450	400	5	1.13	1.23*	—	1.14	1.24*	—	0.79	0
	Grepafloxacin	200	400	5	1.29**	1.28**	—	1.31**	1.33**	—	0.74**	20
III	Norfloxacin	600	400	5	1.10*	1.04	—	1.10	1.04	—	0.97	0
	Ofloxacin	600	400	5	1.11	1.09	—	1.11	1.11	—	0.89	0
	Lomefloxacin	600	400	5	0.93	0.92	—	0.92	0.87	—	1.10	0
	Fleroxacin	400	400	5	1.00	0.96	—	1.01	0.98	—	1.00	0
	Sparfloxacin	300	400	6	—	—	1.00	—	—	1.00	—	0

*P < 0.05 **P < 0.01

文 献

- 1) Imada T, Miyazaki S, Nishida M, Yamaguchi K and Goto S: *In vitro* and *in vivo* antibacterial activities of a new quinolone, OPC-17116. *Antimicrob Agents Chemother* 36: 573~579, 1992
- 2) Wijnand W J A, Van Herwaarden C L A, Vree T B: Enoxacin raises plasma theophylline concentration. *Lancet* ii: 108~109, 1984
- 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) 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
- 5) 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
- 6) 二木芳人: New quinolonesとTheophylline. 感染症 17: 23~28, 1987
- 7) 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 4, 181: 1079~1085, 1987
- 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
- 10) Niki Y, Umeki S, Kawane H and Soejima R: The newest quinolone antimicrobial agents and theophylline. *Chest* 95: 486, 1989
- 11) Soejima R, Niki Y and Sumi M: Effect of Fleroxacin on serum concentrations of Theophylline. *Res. Infect. Dis* 11 (5): 1099, 1989
- 12) 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: 新経口合成抗菌剤FleroxacinのTheophylline血中濃度に及ぼす影響。Chemotherapy 38 (S-2): 364~371, 1990
- 13) 上野一恵, 原 耕平, 河田幸道: 第38回日本化学療法学会西日本支部総会, 新薬シンポジウム (2)。Sparfloxacin (AT-4140), 岐阜, 1990
- 14) Raoof S, Wollschlager C and Khan F A: Ciprofloxacin increases serum levels of Theophylline. *Am J Med* 82: 115~118, 1987
- 15) Lohman S M and Miech R P: Theophylline metabolism by rat liver microsomal system. *J Pharmacol Exp Ther* 196: 213~225, 1978
- 16) 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
- 17) Wijnands W J A, Vree T B and Van Herwaarden C L A: The influence of quinolone derivatives on the theophylline clearance. *Br J Clin Pharmacol* 22: 677~683, 1986

Effect of grepafloxacin on serum concentration of theophylline

Yoshihito Niki, Masamitsu Nakajima, Kohji Hashiguchi, Mieko Nakabayashi, Sadao Tamada,
Niro Okimoto and Rinzo Soejima

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

The effect of a new oral synthetic quinolone antibacterial agent, grepafloxacin (GPFX), on the serum level of theophylline was studied in 5 healthy male adult volunteers. A slow-release preparation of theophylline at a daily dose of 400 mg was given orally for 4 days prior to GPFX administration. The serum level of theophylline was determined on the 4th day and used as the control level. GPFX was then given orally at 200 mg once daily in the morning for 5 days with concomitant administration of theophylline at the same dose as above. The mean C_{max} and AUC values of theophylline on the 3rd day with GPFX were, respectively, 1.29 and 1.31 times the control values, and total body clearance was decreased to 0.76 times the control value. On the 5th day with GPFX, the above parameters were 1.28, 1.33 and 0.74 times the control values, respectively, indicating no marked difference from the 3rd day. One volunteer complained of hand and finger tremor and slight aggravation of hot flushes after administration of theophylline alone from the 1st day of concomitant administration, but this did not necessitate discontinuation of the concomitant administration. From the above results, GPFX was considered to increase the serum level of concomitantly administered theophylline, indicating an increase similar to that for ciprofloxacin and tosufloxacin.