Balofloxacinの経口Theophylline血中濃度に及ぼす影響

橋口浩二・中林美枝子・吉田耕一郎・宮下修行・中島正光・二木芳人・副島林造
川崎医科大学呼吸器内科*

新しい経口new quinolone系合成抗菌薬balofloxacin (BLFX) のtheophylline (TP) 血中濃度に及ぼす影響を5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BLFX 1日200mgを併用し，併用3日目，5日目に採血し，コントロールのTP血中濃度と比較検討した。

併用3日目では最高血中濃度(Cmax)で6.4%，濃度曲線下面積($AUC_{0\sim10}$)で8.2%(各5人平均)のTP血中濃度の減少がみられ，5日目では各々0.3%，1.3%の増加，減少であった。Total body clearanceは3日目，5日目でそれぞれ8.2%，0.3%の増加を示したが，各々統計学的には有意差は認められなかった。

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

Key words：balofloxacin, New quinolone, Theophylline, 薬物相互作用

Balofloxacin (BLFX) は中外製薬株式会社研究所で創製された新しい経口new quinolone系合成抗菌薬である。キノロン母核7位にメチルアミノピペリジニル基を，又，8位にメトキシ基を有する事を特徴とする。

本剤は従来の同系薬に比しグラム陽性球菌，特に肺炎球菌やMRSAあるいは腸球菌に対して強い抗菌活性を示し，グラム陰性桿菌群についても従来の同系薬とほぼ同等の抗菌活性を有するとされている[1]。血中半減期は約7～8時間と長く，脳内へは殆ど移行せず，光毒性も認められず安全性も高いものと考えられている。

Norfloxacin (NFLX) 以降，new quinolone系合成抗菌薬は，その抗菌スペクトル，吸収性の改善に伴い，呼吸器感染症にも適応される様になった。その臨床経験の中からenoxacin (ENX) など一部のnew quinolone薬が気管支拡張剤として広く使用されるtheophylline (TP) との相互作用，即ち，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[2]。我々は現在までに13種類の経口new quinolone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[3~13]。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現段階では必要不可欠と考えられる。

今回我々はBLFX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

文書により治験参加の同意を得た健康成人ボランティア5名を対象とした。年齢は29～37歳，平均33.2歳，体重59～80kg，平均71.4kgであった(Table 1)。実験開始に先だって末梢血液，肝，腎機能検査および内科的診察を行って異常の無い事を確認した。

2) 薬剤ならびに実験スケジュール

使用薬剤は徐放性TP製剤テオドール®(Theodur®, 日研化学) 100mg錠およびBLFXの100mg錠(中外製薬)で，TPの投与量は喘息患者の標準的投与量から1日400mgを12時間毎2分割，また，BLFXは慢性気道感染症の標準的投与量と考えられる1日200mgを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BLFX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定とするため，約550kcalの同一の朝食を摂取させた。薬剤は食後1時間に前採血後，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，

*〒701-01 岡山県倉敷市松島577

その他日常生活には特に制限を加えなかった。

毎日，問診による自他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の濃度測定は，第3者機関であるSpecial Reference Laboratories (SRL) 社に依頼してhigh pressure liquid chromatography (HPLC) 法にて行った。また，BLFXは中外製薬中央研究所試験研究センターで，HPLC法にて測定した。

4) 成績の解析

TP血中濃度の各々の比較は，最高血中濃度 (Cmax, μg/ml)，最高血中濃度時間 (Tmax, h)，濃度曲線下面積 ($AUC_{0\sim10}$, μg・h/ml) 及びtotal body clearance (Cl_{tb}, ml/min) の各薬動力学パラメーターを用い，5名の平均値で行った。

有意差検定はpaired-t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 (control) の血中濃度は，薬剤服用前で，平均5.9μg/ml，ピーク値は6時間後の7.6μg/mlであった。これに対してBLFX併用3日後では0時間が平均5.1μg/mlとコントロール値より0.8μg/ml低値を示し，ピーク値は平均値で6時間後の7.3μg/mlであった。併用5日目でのTP血中濃度は，0時間で5.7μg/ml，ピーク値は6時間後の7.4μg/mlであった。コントロール，併用3日目，5日目のTP血中濃度の変動には有意差は認められなかった。個々の薬動力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，各薬動力学的パラメーターはその下段に示した。CmaxおよびAUCはコントロール値から併用3日，5日目には各々わずかに減少及び増加傾向を示したが，統計学的には有意差を認めていない。3日目，5日目のCl_{tb}

Table 1. Background of volunteers

Volunteer no.	Sex	Age (yrs)	Height (cm)	Weight (kg)	Smoking habit
1	M	29	173	69	−
2	M	37	175	70	+
3	M	33	176	80	−
4	M	32	173	59	+
5	M	35	173	79	−
Mean ±SE		33.2±2.7	174.0±1.3	71.4±7.7	

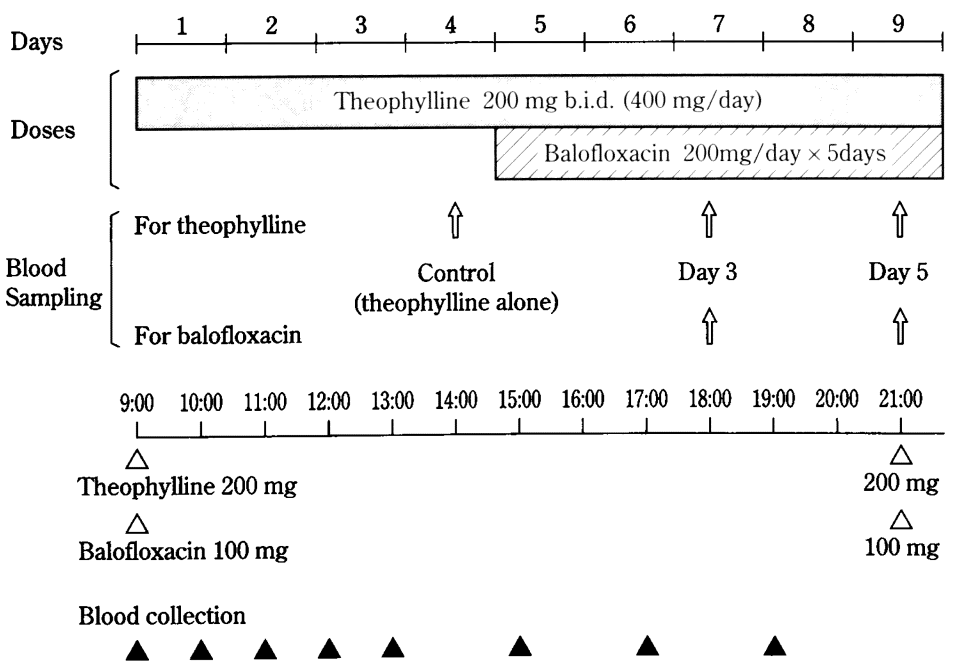


Fig. 1. Schedule for administration and samplings.

は52.4ml/min, 48.6ml/minで，コントロールの48.4ml/minに比し各々8.2%，0.3%の増加であったが，同じく有意差は得られていない。

Fig. 3には同時に測定したBLFXの3日目，5日目の血中濃度推移を示したが，各々のCmaxは7.28，7.80μg/ml, AUCは64.09，68.87μg・h/mlで特に蓄積傾向などはみられなかった。

実験期間中特に自他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。

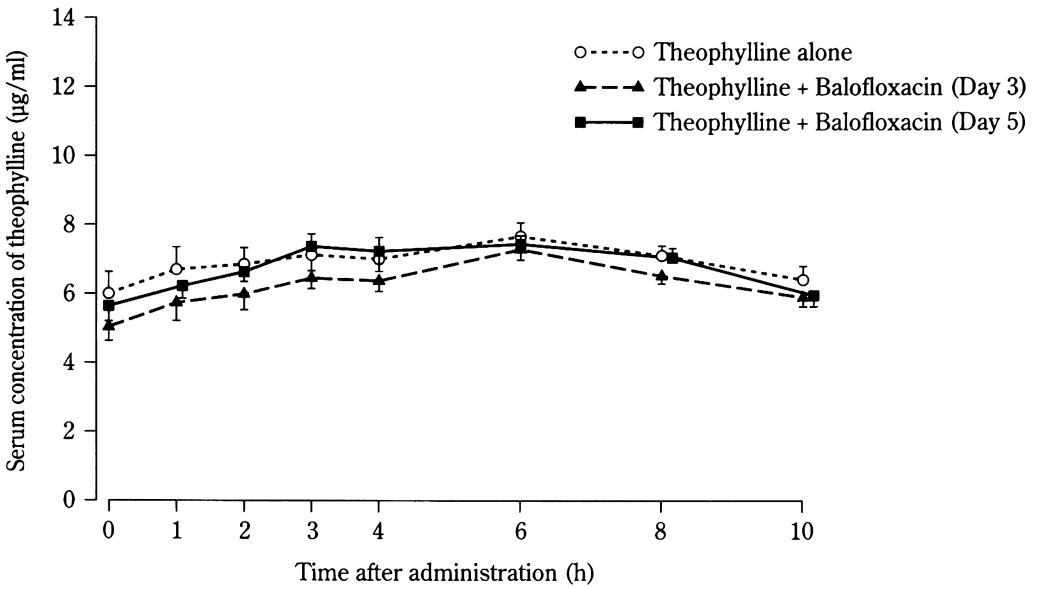
Table 2. Serum concentration of theophyline in volunteers receiving balofloxacin

(μg/ml)

Concomitant medication	No.	Time (h)							
		0	1	2	3	4	6	8	10
Control	1	5.4	5.4	6.6	6.1	6.7	7.0	7.0	6.0
	2	8.5	9.6	8.3	8.8	8.2	8.7	8.3	7.9
	3	4.1	5.2	5.6	6.1	5.7	6.9	6.3	6.1
	4	5.9	6.2	7.2	7.5	7.3	8.3	7.2	6.3
	5	5.8	6.5	6.3	6.8	7.0	7.1	6.9	5.9
	Mean ±SE	5.9 ±0.7	6.6 ±0.8	6.8 ±0.5	7.1 ±0.5	7.0 ±0.4	7.6 ±0.4	7.1 ±0.3	6.4 ±0.4
+Balofloxacin (Day 3)	1	4.8	5.5	6.2	6.6	7.0	7.2	6.2	5.6
	2	6.5	6.7	5.3	7.1	6.6	7.6	7.5	6.9
	3	4.5	5.1	6.4	5.9	5.5	7.7	6.8	6.1
	4	5.4	7.0	7.4	7.5	7.2	7.5	6.9	5.7
	5	4.5	4.6	4.7	5.2	5.7	6.4	5.5	5.5
	Mean ±SE	5.1 ±0.4	5.8 ±0.5	6.0 ±0.5	6.5 ±0.4	6.4 ±0.3	7.3 ±0.2	6.6 ±0.3	6.0 ±0.3
+Balofloxacin (Day 5)	1	5.6	6.5	6.4	7.6	6.8	7.2	7.4	6.2
	2	7.0	7.3	7.7	8.0	7.8	7.9	7.6	6.8
	3	5.0	5.6	6.4	7.0	6.6	7.5	7.5	6.4
	4	5.2	6.1	6.6	7.9	8.5	7.2	6.5	5.0
	5	5.6	5.5	6.1	5.9	6.4	7.4	6.5	5.6
	Mean ±SE	5.7 ±0.3	6.2 ±0.3	6.6 ±0.3	7.3 ±0.4	7.2 ±0.4	7.4 ±0.1	7.1 ±0.2	6.0 ±0.3

Table 3. Pharmacokinetic parameters of theophyline (actual measurement)

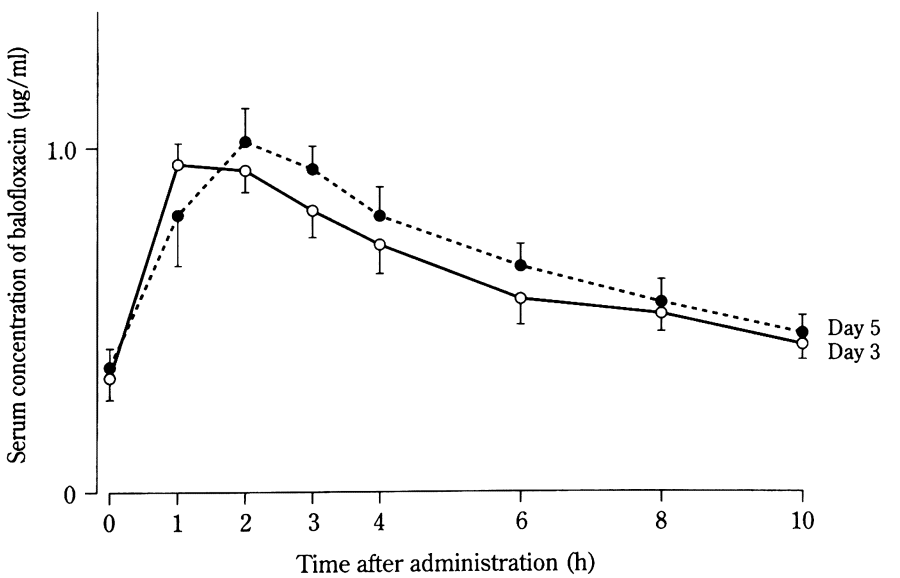
Concomitant medication	No.	AUC_{0-10} (μg・h/ml)	Cmax (μg/ml)	Tmax (hs)	Cltb (ml/min)
Control	1	64.85	7.00	6.0	51.40
	2	85.15	9.60	1.0	39.15
	3	60.00	6.90	6.0	55.56
	4	72.10	8.30	6.0	46.23
	5	66.90	7.10	6.0	49.83
	Mean ±SE	69.80 ±4.30	7.78 ±0.52	5.0 ±1.0	48.43 ±2.76
+Balofloxacin (Day 3)	1	63.60	7.20	6.0	52.41
	2	69.35	7.60	6.0	48.07
	3	63.00	7.70	6.0	52.91
	4	69.90	7.50	3.0	47.69
	5	54.60	6.40	6.0	61.05
	Mean ±SE	64.09 ±2.77	7.28 ±0.24	5.4 ±0.6	52.42 ±2.41
+Balofloxacin (Day 5)	1	68.90	7.60	3.0	48.38
	2	76.00	8.00	3.0	43.86
	3	67.80	7.50	6.0	49.16
	4	68.35	8.50	4.0	48.77
	5	63.30	7.40	6.0	52.66
	Mean ±SE	68.87 ±2.04	7.80 ±0.20	4.4 ±0.7	48.57 ±1.40



Concomitant medication	Time after administration (h)							
	0	1	2	3	4	6	8	10
Control (theophyline alone)	5.9±0.7	6.6±0.8	6.8±0.5	7.1±0.5	7.0±0.4	7.6±0.4	7.1±0.3	6.4±0.4
Theophylline + Balofloxacin (Day 3)	5.1±0.4	5.8±0.5	6.0±0.5	6.5±0.4	6.4±0.3	7.3±0.2	6.6±0.3	6.0±0.3
Theophylline + Balofloxacin (Day 5)	5.7±0.3	6.2±0.3	6.6±0.3	7.3±0.4	7.2±0.4	7.4±0.1	7.4±0.1	6.0±0.3

Mean±SE

Fig. 2. Mean serum concentration of theophylline in volunteers receiving balofloxacin (200 mg/day).



Concomitant medication	Cmax (μg/ml)	Tmax (h)	$AUC_{0\text{-}10}$ (μg·h/ml))
Theophylline + Balofloxacin (Day 3)	7.3±0.2	5.4±0.6	64.1±2.8
Theophylline + Balofloxacin (Day 5)	7.8±0.2	4.4±0.7	68.9±2.0

Mean±SE

Fig. 3. Serum concentration of balofloxacin.

Table 4. Influence of quinolones on serum level of theophylline

Group	Quinolones	Daily dose (mg)	% increase of theophylline level at 5th day		Incidence of side effects (%)
			Cmax	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
	grepafloxacin	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
	balofloxacin	200	0	−1	0

*$p<0.05$, **$p<0.01$, § at 7th day.

Ⅲ. 考　　察

ENXの併用によるTP血中濃度上昇に基づいて副作用が頻発することがWijnandsにより報告[4]されて以来，new quinolone系合成抗菌薬のTPとの薬剤相互作用を把握する事は臨床上重要と考えられている。Table 4に我々が現在迄に検討した成績の一覧を示したが，Cmax, 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Cmax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[3,14]。第Ⅰ群は併用5日目のTP血中濃度のCmax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Cmax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20～40％に消化器症状等の副作用が出現した。第Ⅱ群は併用5日目のTP血中濃度のCmax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), grepafloxacin等5剤が分類される。

第Ⅲ群は併用5日目TP血中濃度のCmax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殆どないと考えられるものでNFLX, ofloxacinおよびtemafloxacin (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みとめず，分類上問題無いと考えた。

このTPとnew quinolone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[15,16]，このTP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[17]。

CPFXは我々の分類では第Ⅱ群に分類されたが，Raoof[18]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BLFXはTP血中濃度への影響は殆どないと考えられ，臨床上TPとの併用には問題ないものと考えられた。

文　　献

1) Ito T, Otsuki M, Nishino T: *In vitro* antibacterial activity of Q-35, a new fluoroquinolone, Antimicrob Agents Chemother 36: 1708～1714, 1992
2) Wijnands W J A, Van Herwaarden C L A, Vree T B: Enoxacin raises plasma theophylline concentrations. Lancet 2: 108～109, 1984
3) 二木芳人，橋口浩二，木村雅司，沖本二郎，副島林造：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－。Chemotherapy 40: 598～601, 1992
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: 413～423, 1896
5) 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

6) 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theiphylline血中濃度に及ぼす影響。診断と治療 75: 1079～1085, 1987
7) Niki Y, Soejima R, Kawane H, Sumi M, Umeki S: New synthetic quinolone antimicrobial agents and serum concentraton of theophylline. Chest 92: 663～669, 1987
8) 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
9) 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
10) 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
11) Niki Y, Umeki S, Kawane H, Soejima R: The newest quinolone antimicrobial agents and theophylline. Chest 95: 486, 1989
12) 二木芳人，田坂佳千，岸本寿男：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) 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
14) Niki Y: Quinolone antimicrobial agents and theophylline. Chest 101: 881, 1992
15) Lohman S M, Miech R P: Theophylline metabolism by rat liver microsomal system. J Pharmacol Exp Ther 196: 213～225, 1976
16) Jenne J, Nagasawa H, Thompson R D: Relationship of urinary metabolites of theophylline to serum theophylline levels. Clin Pharmacol Ther 19: 375～381, 1976
17) Bukowskyj M, Nakatsu K, Munt P W: Theophylline reassessed. Ann Intern Med 101: 63～73, 1984
18) Raoof S, Wollschlager C, Khan F A: Ciprofloxacin increases serum levels of Theophylline. Am J Med 82: 115～118, 1987

Effect of balofloxacin on the serum concentration of theophylline

Kohji Hashiguchi, Mieko Nakabayashi, Kohichiro Yoshida, Naoyuki Miyashita, Masamitsu Nakajima, Yoshihito 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 balofloxacin (BLFX), a new oral quinolone derivative, on the serum concentration of theophylline (TP) in 5 healthy male volunteers.

In advance, TP alone was given orally for four days at a daily dose of 400 mg b.i.d., then the serum samples were obtained as a control. From the 5th day of TP administration, concomitant administration of BLFX at a daily dose of 200 mg b.i.d. was started.

Blood was drawn on the 3rd and 5th days of concomitant administration, and the serum concentrations of TP were compared with those of the control.

On the 3rd and 5th days of concomitant administration, no significant differences were observed in any pharmacokinetic parameters, including AUC, Cmax and Cl_{TB}, of TP. No objective or subjective side effects were observed throughout the experimental period.

According to the above results, we concluded that BLFX is safe when administered concomitantly with TP.