

NM441 の経口徐放性テオフィリン血中濃度に及ぼす影響

中林美枝子・橋口 浩二・宮下 修行・窪田 好史

玉田 貞雄・二木 芳人・副島 林造

川崎医科大学呼吸器内科*

プロドラッグ型ニューキノロン系合成抗菌薬 NM441 のテオフィリン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。

予め 4 日間経口徐放性テオフィリン製剤のみを投与して、その血中濃度の定常状態が得られると思われる 4 日目にコントロールの採血を行った。その翌日より NM441 を 5 日間 1 日 400mg を併用し、併用 3 日目と 5 日目のテオフィリン血中濃度を測定し、コントロールのそれと比較した。

結果は、併用時の最高血中濃度 ($C_{\max}$)、最高血中濃度到達時間 ($T_{\max}$) はコントロールに比べ 3 日目 ($C_{\max}$: 1.21 倍, $T_{\max}$: 1.48 倍), 5 日目 ($C_{\max}$: 1.24 倍, $T_{\max}$: 1.52 倍) でやや高値を示したが、有意の差はみられなかった。しかし、血中濃度曲線下面積 (AUC)、全身クリアランス (Cl_{TB}) をコントロールと比較した場合、併用 3 日目 (AUC: 1.17 倍, Cl_{TB} : 11.8% の減少) では有意差は認められなかったが、併用 5 日目 (AUC: 1.21 倍, Cl_{TB} : 16.1% の減少) に有意差が認められた。

今回の成績より、NM441 はテオフィリンとの併用によりテオフィリンの体内動態に影響を及ぼすものと結論された。しかし、その程度は二木らの分類で第 II 群に属し、enoxacin などに比べて極めて軽度であり、ciprofloxacin および tosufloxacin とほぼ同程度であった。臨床的副作用はみられなかったが、1 例に GPT の軽度上昇が認められた。

Key words: NM441, NM394, テオフィリン, 薬物相互作用

NM441 は日本新薬株式会社で合成され、明治製菓株式会社と共同で開発中のキノロン系合成抗菌薬で、抗菌活性本体 NM394 の小腸上部からの吸収を高めることを目的としたプロドラッグ型新規化合物である。

NM394 はグラム陽性菌およびグラム陰性菌に対して良好な抗菌力を有し、吸収性や良好な組織移行性からも呼吸器感染症に対して高い有用性が期待されている¹⁾。

ニューキノロン薬は臨床に既に汎用され、呼吸器感染症、特に慢性気道感染症での有用性が高く評価されている²⁾が、この臨床使用経験から enoxacin を含む一部のキノロン系薬物にはテオフィリンの血中濃度を高め、副作用を高率に発現することが報告された^{3,4)}。我々自身も種々のキノロン系薬剤について検討し、その影響が薬剤間で大きく異なり、動物実験成績などとも必ずしも相関しないことなどを明らかにした⁵⁻¹⁰⁾。従って、新規のキノロン系薬剤のテオフィリン相互

作用の程度の評価を行うには、ボランティアによる試験を実施することが現段階では必要不可欠と考えている。

今回我々は NM441 と経口徐放性テオフィリン製剤を健康成人男子ボランティアに併用投与し、血中テオフィリン濃度に及ぼす NM441 の影響を検討したので以下に報告する。

I. 実験方法

1. 対象

予め本研究の目的など GCP 第 18 条に定められた内容について十分な説明をし、文書にて試験参加の同意を得た健康成人男子ボランティア 5 名を対象とした。年齢は 27~37 歳、平均 32.8 歳、体重 61~79kg、平均 70.6kg であった (Table 1)。試験を開始するに先立って末梢血液、肝・腎機能検査および内科的診察を行い、いずれも正常であることを確認した。

Table 1. Background of volunteers

Volunteer no.	Name	Sex	Age (yr)	Height (cm)	Weight (kg)	Smoking habit
1	N.M.	M	27	172	68	(+)
2	M.O.	M	32	173	61	(-)
3	I.N.	M	33	176	79	(-)
4	K.U.	M	37	175	70	(+)
5	K.T.	M	35	173	75	(-)
Mean $\pm$ SE			32.8 $\pm$ 1.7	173.8 $\pm$ 0.7	70.6 $\pm$ 3.1	

2. 薬剤および試験スケジュール

使用薬剤は経口徐放性テオフィリン製剤テオドール® 100mg錠(日研化学)と活性本体 NM394 として 100mg を含有する NM441 のフィルムコーティング錠(日本新薬株式会社, 明治製菓株式会社)を用いた。テオフィリンと NM441 は各々 1 日 400mg を 12 時間ごとに朝・夕食 1 時間後に 100~150ml の水とともに 2 分割服用することとした。

投薬および採血の計画は Fig. 1 に示した。予めテオフィリン製剤の単独投与を 4 日間行い、その血中濃度が安定する 4 日目に時間採血し、コントロール値とした。5 日目より NM441 を併用し、併用 3 日目, 5 日目に採血を行ったが、採血は朝の服薬前の 0 時間, 服薬後 1, 2, 3, 4, 6, 8 および 10 時間の 1 日 8 回とし、薬剤の吸収性が一定となるよう採血日には約 550kcal の同一の朝食を服薬 1 時間前に摂らせた。さらに、キサンチンを含む食品(コーヒー, コーラ, 茶, チョコレート等)の摂取および飲酒, 過度の運動を禁止したが、その他特に日常生活に制限を加えなかった。

投与開始日より 10 日目までの毎日, 治験担当医師による問診を行い, 自他覚症状の出現の有無を確認し, 必要に応じて内科的診察, 検査を追加実施することとした。

3. 薬剤濃度測定

テオフィリン血中濃度の測定は, 第三者機関の Special Reference Laboratories (SRL) 社で EIA 法により行い, 併せて血清, 尿中の抗菌活性本体 NM394 およびその代謝物の濃度についても株式会社三菱化学ビーシーエルにて HPLC 法にて測定した。

4. 成績の解析

ボランティア 5 名の個々のテオフィリン血中濃度の比較検討は, 最高血中濃度 (C_{max} , $\mu\text{g/ml}$), 最高血中濃度到達時間 (T_{max} , h), 血中濃度曲線下面積 (AUC_{0-10} , $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$) および全身クリアランス (Cl_{TB} , ml/min) の各薬動学的パラメータを用い, 各々平均値で行った。

有意差検定は paired-t 検定, Wilcoxon signed rank 検定で行った。

II. 結 果

ボランティア 5 名の個々のコントロール, 併用 3 日目, 5 日目のテオフィリン血中濃度推移および各時間における 5 名の平均テオフィリン血中濃度を Table 2 に示した。

コントロール値であるテオフィリン単独服用 4 日目の濃度は, 薬剤服用前 0 時間で平均 $6.2 \pm 0.8 \mu\text{g/ml}$ (平均 $\pm$ 標準誤差, 以下同様) を示し, ピークは 4~8 時間後の $7.4 \mu\text{g/ml}$ であった。これに対して NM441 併用 3 日目では 0 時間のテオフィリン血中濃度は $7.3 \pm 1.0 \mu\text{g/ml}$ とコントロールより平均で $1.1 \mu\text{g/ml}$ 高値を示し, ピーク値も 6 時間後の $9.0 \mu\text{g/ml}$ で同じくやや高値を示した。併用 5 日目もほぼ同様の傾向がみられたが, コントロール値に対する併用 3 日目および 5 日目のテオフィリン血中濃度の変動には統計的に有意の差はみられなかった。

Table 3 には 5 名のボランティア各々の薬動学的パラメータを, また Fig. 2 には各採血日のテオフィリン血中濃度および各薬動学的パラメータを平均値で示したが, AUC は併用 3 日目, 5 日目で各々 83.94 ± 10.14 , $86.28 \pm 8.95 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ を示し, コントロールの $71.54 \pm 5.87 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ に比し, 各々 17.3%, 20.6% の上昇率であった。 C_{max} では同じく併用 3 日目, 5 日目は各々 9.30 ± 1.04 , $9.52 \pm 1.03 \mu\text{g/ml}$ でコントロールの $7.70 \pm 0.62 \mu\text{g/ml}$ と比し, 各々 20.8%, 23.6% の上昇率であった。また, C_{max} および T_{max} の変動率は有意差を認めなかったが, 5 日目の Cl_{TB} の減少率および AUC の上昇率はコントロール値に比し有意の差 ($p < 0.05$, paired t-test) を示した。

Fig. 3 には同時に測定した NM394 の 3 日目および 5 日目の血中濃度の推移を示したが, 各々の C_{max} は 1.46 ± 0.16 , $1.36 \pm 0.06 \mu\text{g/ml}$, AUC は 7.32 ± 0.82 , $7.07 \pm 0.33 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ で, 特に蓄積傾向等はみられなかった。試験期間中, 副作用を思わせる自他覚症状の出現は全例にみられなかった。

また, 臨床検査成績については, 1 例に GPT の軽度上昇 ($25 \rightarrow 32 \text{IU/l}$) が認められたが, 無処置で投与前値以

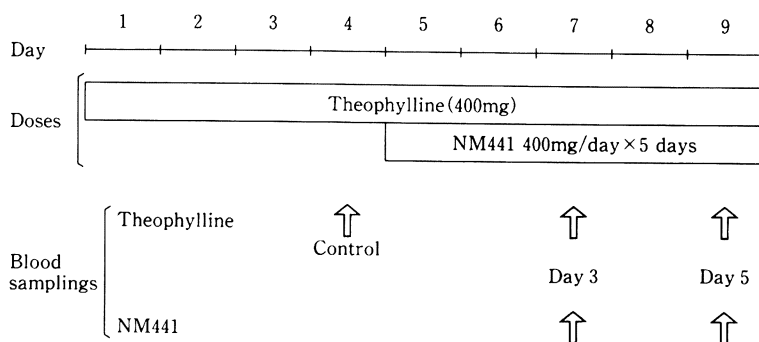


Fig. 1. Schedule for administrations and samplings

Table 2. Serum concentration of theophylline administered with NM441 (μg/ml)

Condition	No.	Time (h)							
		0	1	2	3	4	6	8	10
Control	1	8.2	7.8	8.5	9.1	9.6	9.3	9.1	8.6
	2	5.7	6.4	6.7	7.0	7.0	7.5	7.3	5.8
	3	3.5	5.5	5.5	6.1	5.6	5.4	6.1	5.5
	4	7.8	7.8	8.5	8.2	8.4	7.9	7.5	7.5
	5	5.9	5.6	6.0	6.3	6.6	6.8	6.8	6.0
	Mean ±SE	6.2 ±0.8	6.6 ±0.5	7.0 ±0.6	7.3 ±0.6	7.4 ±0.7	7.4 ±0.6	7.4 ±0.5	6.7 ±0.6
+NM441 (Day 3)	1	10.3	10.1	11.3	11.9	12.0	13.1	12.2	10.1
	2	7.8	9.4	9.1	9.8	9.6	9.4	9.8	8.2
	3	3.9	4.1	5.1	5.2	5.0	6.4	7.1	5.8
	4	7.6	7.2	7.3	8.1	7.8	7.8	8.2	7.1
	5	6.7	7.8	7.8	7.9	7.1	8.3	7.2	6.6
	Mean ±SE	7.3 ±1.0	7.7 ±1.0	8.1 ±1.0	8.6 ±1.1	8.3 ±1.2	9.0 ±1.1	8.9 ±1.0	7.6 ±0.7
+NM441 (Day 5)	1	10.5	11.8	11.7	10.1	11.1	13.4	12.9	10.9
	2	7.5	8.2	9.1	9.3	9.0	9.9	9.4	7.7
	3	4.9	5.5	6.3	6.8	6.4	7.5	8.0	7.3
	4	6.9	7.7	8.2	8.1	7.9	8.3	8.1	7.5
	5	7.1	6.9	6.8	7.7	7.4	8.0	7.3	6.5
	Mean ±SE	7.4 ±0.9	8.0 ±1.0	8.4 ±1.0	8.4 ±0.6	8.4 ±0.8	9.4 ±1.1	9.1 ±1.0	8.0 ±0.8

Table 3. Pharmacokinetic parameters of theophylline (actual measurement)

Condition	No.	AUC ₀₋₁₀ (μg·h/ml)	C _{max} (μg/ml)	T _{max} (h)	Cl _{TB} (ml/min)
Control	1	89.4	9.6	4.0	31.4
	2	69.0	7.5	6.0	41.7
	3	55.8	6.1	3.0	49.7
	4	79.4	8.5	2.0	35.4
	5	64.1	6.8	6.0	44.0
	Mean ±SE	71.54 ±5.87	7.70 ±0.62	4.2 ±0.8	40.44 ±3.22
+NM441 (Day 3)	1	117.2	13.1	6.0	24.5
	2	93.3	9.8	3.0	30.5
	3	56.7	7.1	8.0	48.8
	4	77.3	8.2	8.0	36.5
	5	75.2	8.3	6.0	38.1
	Mean ±SE	83.94 ±10.14	9.30 ±1.04	6.2 ±0.9	35.68 ±4.07
+NM441 (Day 5)	1	119.1	13.4	6.0	23.8
	2	90.3	9.9	6.0	31.8
	3	69.0	8.0	8.0	39.8
	4	79.7	8.3	6.0	35.3
	5	73.3	8.0	6.0	38.9
	Mean ±SE	86.28 ±8.95	9.52 ±1.03	6.4 ±0.4	33.92 ±2.90

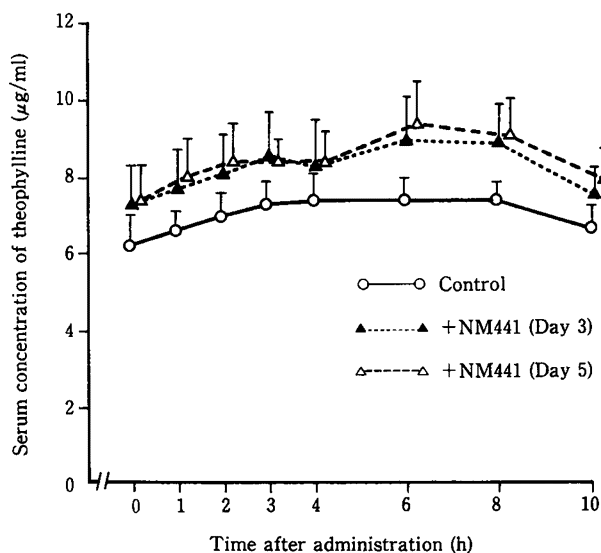
下 (21IU/l) に回復し、臨床的に問題となるものではなかった。

III. 考 察

感染症の多様化に伴い、相次ぐ改良型の薬剤の開発が行われ、臨床の場における各薬剤の組み合わせは多岐にわたっている。薬剤併用は抗菌スペクトルの拡大、相乗効果、副作用の軽減、細菌の耐性獲得予防等¹¹⁻¹³⁾ が期待で

きる一方で、副作用¹⁴⁾、配合変化¹⁵⁾等の出現が問題となっている。

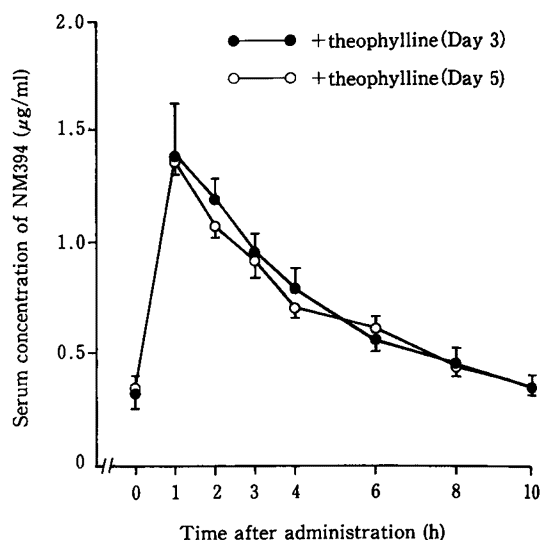
ニューキノロン薬については、今回検討したテオフィリン以外にも、フェンブフェン^{16,17)}、制酸剤¹⁸⁾等との相互作用が問題となっているが、現在までに我々は10種を超えるニューキノロン薬について健康成人ボランティアを用い、そのテオフィリン血中濃度に及ぼす影響を検



Condition	C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	T_{max} (h)	AUC_{0-10} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$)	Cl_{TB} (ml/min)
Control	7.7 ± 0.6	4.2 ± 0.8	71.5 ± 5.9	40.4 ± 3.2
+NM441 (Day 3)	9.3 ± 1.0	6.2 ± 0.9	83.9 ± 10.1	35.7 ± 4.1
+NM441 (Day 5)	9.5 ± 1.0	6.4 ± 0.4	$86.3 \pm 9.0^*$	$33.9 \pm 2.9^*$

Mean $\pm$ SE (n=5) * : $p < 0.05$ (paired t-test)

Fig. 2. Mean serum concentration of theophylline administered with NM441 (400mg)



Condition	C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	T_{max} (h)	AUC_{0-10} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$)
+Theophylline (Day 3)	1.46 ± 0.16	1.20 ± 0.20	7.32 ± 0.82
+Theophylline (Day 5)	1.36 ± 0.06	1.00 ± 0.00	7.07 ± 0.33

Mean $\pm$ SE (n=5)

Fig. 3. Serum concentration of NM394

討し、その成績に基づいた分類を行っている^{19,20)}。

今回検討した NM441 は C_{max} あるいは AUC の上昇率が 15~39% の範囲で、我々の分類^{19,21)} では患者条件等により副作用出現の可能性があると定義される第 II 群に属するものと考えられた。この種の副作用の発現には個人差も大きく、またテオフィリン自体の代謝や副作用という基本的な箇所にも不明な点が多い。NM441 は経口投与後、小腸管腔内まで安定に存在し、吸収過程の腸管組織中で活性本体 NM394 に変換して薬理作用を発揮する初のプロドラッグ型キノロン系合成抗菌薬である。生体内での薬物の挙動をより精密に制御し、より高い有効性・安全性等を期待する薬物伝達の最適化という技術が発展してきている現在、プロドラッグ化は Drug-Delivery-System の考え方に対する化学的アプローチである。しかし、薬物相互作用など安全性の面ではそのために生ずる複雑性も問題となる。NM441 についてもより詳細な臨床的検討が必要であり、比較的多量のテオフィリンとの併用についてはモニタリングを行うなど、より慎重であるべきと考えられる。

文 献

- 1) 名出頼男, 副島林造: 第 42 回日本化学療法学会西日本支部総会, 新薬シンポジウム. NM441, 名古屋, 1994
- 2) Niki Y, et al: Ofloxacin. In A new quinolone antibacterial agent, Proceedings of workshop (Mitsuhashi S ed.), p.57~63, the 14th International Congress of Chemotherapy, 1985

- 3) Wijnands W J A, et al: Enoxacin raises plasma theophylline concentrations. Lancet ii: 108~109, 1984
- 4) Maesen F P U, et al: Quinolones and raised plasma concentrations of theophylline. Lancet ii: 530, 1984
- 5) 水木康之, 山口俊和, 関根 豊, 橋本昌久, 二木芳人, 副島林造: ラットにおける theophylline と enoxacin の相互作用. Chemotherapy 7: 1071~1079, 1989
- 6) 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
- 7) 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
- 8) 二木芳人, 副島林造, 川根博司, 角 優, 梅木茂宣: ビリドンカルボン酸系合成抗菌薬の theophylline 血中濃度に及ぼす影響. 診断と治療 75: 1079~1085, 1987
- 9) 二木芳人, 他: 新経口抗菌剤 fleroxacin の theophylline 血中濃度に及ぼす影響. Chemotherapy 38 (S-2): 364~371, 1990
- 10) 二木芳人: New-quinolones と theophylline. 感染症 17: 143~149, 1987
- 11) 草野展周, 重野芳輝, 斎藤 厚: クリンダマイシンの β -lactamase 産生抑制効果における臨床的検討一喀痰内 β -lactamase 活性定量一. Prog Med 11: 2661~2667, 1991
- 12) 二木芳人: アミノ配糖体一併用療法の基礎と臨床一. Recent Advances in Aminoglycoside Therapy, 71~78, 1992
- 13) 清水喜八郎: PIPC の併用療法. Piperacillin (上田 泰

- 監), p.198~226, ホワイト PR. 東京, 1989
- 14) 植手鉄男: 抗生物質相互あるいは他剤との併用薬理作用。抗生物質 選択と臨床の実際 改訂 7 版: 205~208, 1989
- 15) 鈴木敏夫, 山先 滋: β -ラクタム抗生物質と混合注射薬。薬局 42: 87~95, 1991
- 16) 村山 智: ニューキノロン薬物相互作用。Prog Med 7 (Suppl. 1): 2272, 1987
- 17) 厚生省薬務局: エノキサシンとフェンブフェンの相互作用による痙攣発作。医薬品副作用情報 No. 81, 1986
- 18) 柴 孝也, 他: ニューキノロン薬と制酸剤。MEDICAL DIGEST 42: 7~12, 1993
- 19) Niki Y: Quinolone antimicrobial agents and theophylline. Chest 101: 881, 1992
- 20) Nakahama C, Niki Y, Nakabayashi M, Kimura M, Soejima R: The effect of Y-26611 on serum concentration of theophylline. 31th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Chicago, 1991
- 21) 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

Effect of NM441 on serum concentration of theophylline

Mieko Nakabayashi, Koji Hashiguchi, Naoyuki Miyashita, Yoshifumi Kubota,
Sadao Tamada, Yoshihito Niki and Rinzo Soejima

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

The effect of NM441, a new quinolone derivative, on the serum concentration of theophylline was studied in 5 healthy male volunteers. A slow release preparation of theophylline at a daily dose of 400mg was given orally for 4 days prior to NM441 administration, and the serum level of theophylline was determined on the 4th day as the control. NM441 was then given orally at 200mg twice daily for 5 days with concomitant administration of theophylline.

On the third day of concomitant administration, the C_{max} and AUC were 1.21-fold and 1.17-fold higher respectively than those of the control. On the fifth day they were 1.24-fold and 1.21-fold higher than those of the control respectively, and the total body clearance of theophylline decreased by 16.1% relative to that of the control. No side effects were observed, but a slight abnormal change in the laboratory value of GPT was observed in 1 patient. From the above results, NM441 was considered to slightly increase the serum level of concomitantly administered theophylline, indicating an increase of a similar degree to that of ciprofloxacin and tosufloxacin.