

【原著・臨床】

Garenoxacin と theophylline との併用試験

二木 芳人・吉田 耕一郎

昭和大学医学部臨床感染症学*

(平成 19 年 6 月 5 日受付・平成 19 年 7 月 18 日受理)

新しい経口キノロン系合成抗菌薬 garenoxacin mesilate hydrate (GRNX) の theophylline 薬物動態に及ぼす影響を、9 名の健康成人男子被験者を対象に検討した。

Theophylline 400 mg (分 2) を投与 4 日目まで単独投与し、投与 5 日目から 11 日目まで GRNX 400 mg (朝 1 回内服) を併用投与し、投与 4 日目、8 日目 (併用 4 日目) および 11 日目 (併用 7 日目) の血漿中 theophylline および GRNX 濃度推移、薬物動態パラメータ (Cmax および AUC) の幾何平均の比とその 90% 信頼区間を求め、併用による影響を検討した。

投与 8 日目および 11 日目の血漿中 theophylline 濃度は投与 4 日目に比べてともに約 20% 高く推移した。投与 4 日目に対する 11 日目の比の幾何平均は Cmax で 1.18, AUC₀₋₁₀ では 1.19, その 90% 信頼区間は、Cmax で 1.02~1.37, AUC₀₋₁₀ では 1.03~1.37 であった。また、投与 4 日目に対する 8 日目の比の幾何平均は Cmax で 1.18, AUC₀₋₁₀ では 1.19, その 90% 信頼区間は、Cmax で 1.02~1.36, AUC₀₋₁₀ では 1.02~1.39 と 11 日目の比と同様であった。なお、投与 8 日目および 11 日目の GRNX 血漿中濃度はほぼ同様に推移し、薬物動態パラメータも差がなかった。

本試験中、5 名の被験者に 7 件の有害事象が、いずれも併用投与時に発現した。副作用は、下痢 (2 名に 2 件) と腹痛 (1 名に 1 件) がみられたが、いずれも軽度で無処置にて消失した。

以上、GRNX は theophylline との併用でその血漿中濃度を約 20% 上昇させることがわかった。両薬剤を併用する際、GRNX の投与量の調整は不要と考えられるが theophylline を点滴等により高用量併用する場合には注意を要すると思われる。

Key words: garenoxacin, theophylline, drug-drug interaction

Garenoxacin mesilate hydrate (GRNX) は富山化学工業株式会社で創製された新規な経口キノロン系合成抗菌薬であり、細菌特有の DNA トポイソメラーゼ IV および DNA ジャイレースに作用して DNA の複製を阻害し、強い抗菌活性を示す。GRNX は、従来のフルオロキノロン系抗菌薬に必須とされていたキノロン環の 6 位にフッ素置換基がなく、化学構造上、新規なタイプである。

GRNX はグラム陽性菌、グラム陰性菌、嫌気性菌、*Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* および *Legionella pneumophila* 等に幅広い抗菌スペクトルと強い抗菌活性を有し、多剤耐性肺炎球菌、耐性 *Haemophilus influenzae* および *Moraxella (Branhamella) catarrhalis* を起炎菌とする感染症に対する有効性について臨床試験で確認されている。また、従来のフルオロキノロン系抗菌薬の課題であった QTc 延長、光過敏症、低血糖、中枢神経系障害に関し、GRNX 投与に起因する重篤な有害事象はみられなかった。さらに、既存フルオロキノロン系抗菌薬に比べ高い血中濃度が長く持続するという特長から 1 日 1 回投与が可能であり、患者の QOL に対しても改善

されている。

1980 年代に入ってフルオロキノロン系の経口合成抗菌薬が相次いで開発され、現在 (2007 年 5 月) までに 12 薬剤が臨床応用されるにいたっている。その優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により、これらは幅広い領域で高い有用性が評価されている。

しかし、これらが呼吸器感染症にも適応を挙げた結果、その臨床成績のなから、enoxacin (ENX) が、気管支拡張薬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に、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ことが報告された^{1,2)}。

現在までのわれわれの検討成績では²⁻¹³⁾、既存の pipemidic acid (PPA) にも ENX に準ずる強い影響がみられ⁴⁾、ciprofloxacin (CPF_X)^{3,4)} や tosufloxacin (TFL_X)⁷⁾ では、ENX や PPA ほどではないが 20~30% 程度の血中濃度上昇の作用が認められる。一方、levofloxacin (LVF_X)⁸⁾ や gatifloxacin (GFL_X)⁹⁾ 等には血中濃度上昇の作用は認められなかった。

*東京都品川区旗の台 1-5-8

Table 1. Subject demographics

Background		Level/Summary statistics	Mean \pm SD	Min - Max
n = 9			Number of subjects (%)	
Age (yr)			24.6 \pm 3.0	21 - 30
Height (cm)			174.19 \pm 5.00	167.1 - 181.4
Weight (kg)			69.00 \pm 7.86	56.0 - 81.1
BMI (kg/m ²)			22.71 \pm 2.15	19.8 - 26.1
Ccr (mL/min)			169.9 \pm 22.3	130 - 200
History of drug allergy	No		9 (100)	
	Yes		0 (0)	
Underlying disease/complication	No		9 (100)	
	Yes		0 (0)	
Smoking habit (less than 90 days before theophylline treatment)	No		9 (100)	
	Yes (now smoking)		0 (0)	
	Yes (past smoking)		0 (0)	

GRNX は cytochrome P450 (CYP) による代謝をほとんど受けず、かつ CYP に対して誘導および阻害作用を示さないことが報告されていることから、臨床使用で CYP を介した薬物間相互作用が発現する可能性は低いと考えられた。しかし、フルオロキノロン系抗菌薬では非臨床試験成績と臨床における theophylline との相互作用との関連性は完全には確立していないことから、本薬について、この点を明確にしておくことは、その臨床応用に際し必要不可欠と考えられる。

今回われわれは GRNX について、健康成人男子被験者を対象に経口 theophylline 血漿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. 対象と方法

1. 対象

本試験参加の同意を文書で得られた健康成人男子被験者 9 名を対象とした。年齢は 21~30 歳、平均 24.6 歳、体重 56.0~81.1 kg、平均 69.0 kg で喫煙者はいなかった (Table 1)。試験開始に先立って、臨床検査、バイタルサイン、心電図測定および内科的診察、問診を行って異常のないことを確認した。

2. 薬剤ならびに試験スケジュール

使用薬剤は徐放性 theophylline 製剤テオドール錠TM (日研化学) 200 mg 錠および GRNX の 200 mg 錠 (フィルムコーティング錠、富山化学工業株式会社) とした。各々の投与量は theophylline は喘息患者の標準的投与量から 1 日 400 mg、12 時間ごと 2 分割服用、GRNX は慢性呼吸器感染症の臨床推奨用量と考えられる 1 日 400 mg を朝食後 1 回内服とした。

薬剤投与および採血スケジュールを Fig. 1 に示した。血漿中濃度測定用の採血は theophylline 投与開始 1 日目の朝食前、投与 4 日目 (theophylline 単独投与) の服用直前、服用後 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10 時間、投与 8 日目お

よび 11 日目 (theophylline と GRNX 併用投与 4 日目および 7 日目) の服用直前、服用後 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12 および 24 時間、ならびに 13 日目 (最終投与 2 日後) の朝食前に実施した。採血回数は合計 30 回であった。薬物濃度測定日には薬剤の吸収性を一定とするため、450 kcal の朝食を摂取させ、薬剤は食後約 1 時間に 150 mL の水で服用させた。また、可能な限り、被験薬服用後 3 時間はベッドを起こし背もたれに寄りかかった状態または座った状態とした。

試験期間中は、カフェインを含む食品 (コーヒー、茶など) の摂取、飲酒、喫煙、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。

問診による自他覚症状出現の有無の確認およびバイタルサインならびに心電図の測定を毎日実施し、theophylline 投与開始 1 日前、投与 4 日目、投与 8 日目、投与 13 日目の朝食前および最終投与 7 日後 (17 日目~19 日目) の午前中の空腹時には臨床検査を実施した。異常があった場合は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. 薬剤濃度測定

Theophylline および garenoxacin の血漿中濃度の測定は、株式会社 JCL バイオアッセイ大阪ラボで HPLC 法 (theophylline) および LC/MS/MS 法 (garenoxacin) で実施した。

4. 結果の解析

Theophylline および garenoxacin の血漿中濃度の推移、C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)、最高血中濃度到達時間 (T_{max}, h)、全身クリアランス (CL/F, mL/min) および theophylline は AUC₀₋₁₀ ($\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$)、garenoxacin は AUC₀₋₂₄ ($\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$) の各薬動学的パラメータは WinNonlin を用い計算した。

Day		-28~-2	-1	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	17-19
Treatment	theophylline			●●	●●	●●	●●	●●	●●	●●	●●	●●	●●	●			
	garenoxacin							●	●	●	●	●	●	●			
Blood collection	theophylline			● ^{a)}			●				●			●		●	
	garenoxacin			● ^{a)}							●			●		●	
Laboratory tests		● ^{#)}	●				●				●					●	●

Time	7:30	8:00	9:00	10:00	11:00	12:00	13:00	15:00	17:00	19:00	20:00	21:00	Next day 9:00
Time after administration(h)	-1.5	-1	0	1	2	3	4	6	8	10	11	12	24

Day 4													
theophylline			● ^{b)}	●	●	●	●	●	●	●			
garenoxacin													

Day 8, 11													
theophylline			● ^{c)}	●	●	●	●	●	●	●			
garenoxacin			● ^{c)}	●	●	●	●	●	●	●		●	●

#) Screening

a) Contrast plasma

b) Just before theophylline administration

c) Just before theophylline and garenoxacin administration

Fig. 1. Schedule for administration and blood sampling.

投与4日目に対する投与8日目および11日目のtheophyllineに関する薬物動態パラメータ (AUC_{0-10} および C_{max}) の比を被験者ごとに計算し、その幾何平均を対数変換した尺度のもとでの90%信頼区間を計算し、指数変換することにより、本来の尺度のもとでの90%信頼区間を算出した。

II. 結 果

7名に治験薬の投与を開始したが、投与6日目および7日目に2名の被験者から自己都合により中止または同意撤回の申し出があり、この2名が中止症例となった。そこで、新たに2名の被験者を追加した。したがって、9名に治験薬が投与された。

1. 薬物血漿中濃度

Table 2に各被験者ごとの4日目(theophylline 単独投与)、8日目(theophylline と GRNX 併用投与4日目)、11日目(theophylline と GRNX 併用投与7日目) および13日目(投与終了2日後)のtheophylline 血漿中濃度推移を示し、Fig. 2にtheophylline の血漿中濃度の平均推移を示した。

投与4日目、投与8日目および投与11日目の各測定時点のtheophylline の平均血漿中濃度の範囲はそれぞれ $6.63 \sim 8.19 \mu\text{g/mL}$ 、 $7.87 \sim 9.61 \mu\text{g/mL}$ 、 $8.17 \sim 9.60 \mu\text{g/mL}$ で、投与8日目および投与11日目は投与4日目より高く、投与8日目と投与11日目はほぼ同様に推移した。投与13日目の朝食前のtheophylline の平均血漿中濃度は $0.879 \mu\text{g/mL}$ であり、反復投与中の4~11日目の濃度に比べ1/10程度まで低下した。

Table 3に投与4日目、投与8日目および投与11日目のtheophylline の薬物動態パラメータ (C_{max} 、 T_{max} 、 AUC_{0-10} および CL/F) の要約統計量を示した。

投与4日目、投与8日目および投与11日目のtheophylline の C_{max} の平均はそれぞれ $8.33 \mu\text{g/mL}$ 、 $9.74 \mu\text{g/mL}$ および $9.79 \mu\text{g/mL}$ 、 T_{max} の平均は 6.1 h 、 6.0 h および 5.0 h 、 AUC_{0-10} の平均は $74.6 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 、 $88.5 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ および $88.1 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 、 CL/F の平均は 38.8 mL/min 、 32.3 mL/min および 32.4 mL/min であった。投与8日目および投与11日目の C_{max} および AUC_{0-10} は投与4日目より高く、 CL/F は投与4日目より低かった。投与8日目と投与11日目の比較では C_{max} 、 AUC_{0-10} および CL/F は差がなかった。 T_{max} はいずれの観察日においてもほぼ同様であった。

Table 4に投与4日目に対する投与8日目および投与11日目のtheophylline の AUC_{0-10} 比および C_{max} 比を示した。

投与4日目に対する投与8日目の比の幾何平均は AUC_{0-10} 比が 1.19 、 C_{max} 比が 1.18 、比の90%信頼区間(下限値~上限値)はそれぞれ $1.02 \sim 1.39$ 、 $1.02 \sim 1.36$ と1を含まず、投与8日目の AUC_{0-10} および C_{max} は投与4日目より高かった。また、投与4日目に対する投与11日目の比の幾何平均は AUC_{0-10} 比が 1.19 、 C_{max} 比が 1.18 、比の90%信頼区間(下限値~上限値)はそれぞれ $1.03 \sim 1.37$ 、 $1.02 \sim 1.37$ と1を含まなかった。

Fig. 3に同時に測定したgarenoxacin の血漿中濃度推移、Table 5にgarenoxacin の薬物動態パラメータの要

Table 2. Plasma concentration of theophylline

Day	Subject No.	Time (h)							
		Just before	1	2	3	4	6	8	10
4	1300101	6.64	6.53	6.67	6.55	6.37	7.18	7.44	6.83
	1300102	4.99	4.81	5.20	5.87	6.17	6.92	6.09	5.30
	1300103	7.83	8.18	7.97	7.79	7.53	8.57	8.57	8.27
	1300104	5.11	6.02	6.54	7.00	6.68	6.73	6.08	5.60
	1300105	6.58	6.63	7.06	7.33	6.37	9.11	8.26	6.94
	1300108	8.50	9.20	9.64	10.2	10.5	11.4	10.2	8.99
	1300109	6.79	6.72	7.32	7.33	6.83	7.41	7.89	7.43
	mean ± SD	6.63 ± 1.29	6.87 ± 1.43	7.20 ± 1.37	7.44 ± 1.37	7.21 ± 1.52	8.19 ± 1.67	7.79 ± 1.45	7.05 ± 1.33
8	1300101	7.33	8.04	8.10	9.13	10.3	9.39	8.38	7.45
	1300102	6.21	5.99	6.17	6.17	6.10	8.02	7.43	6.81
	1300103	9.02	9.51	9.36	9.15	8.99	10.0	10.0	9.36
	1300104	6.93	7.83	8.15	8.40	8.83	9.22	8.61	7.92
	1300105	7.61	7.58	7.59	7.45	6.94	8.85	8.88	8.55
	1300108	9.57	9.80	10.1	10.7	11.7	12.0	11.1	10.2
	1300109	8.44	9.03	8.91	9.40	9.53	9.78	9.60	8.85
	mean ± SD	7.87 ± 1.19	8.25 ± 1.32	8.34 ± 1.28	8.63 ± 1.47	8.91 ± 1.91	9.61 ± 1.24	9.14 ± 1.20	8.45 ± 1.16
11	1300101	7.54	7.39	7.97	8.84	8.72	9.78	8.66	8.02
	1300102	7.10	6.78	7.14	7.40	8.43	7.96	7.25	6.96
	1300103	9.03	9.35	9.40	9.03	8.79	10.2	9.84	9.18
	1300104	7.50	8.29	8.74	8.89	8.99	9.22	8.50	7.84
	1300105	7.87	8.17	8.39	8.17	8.07	10.4	9.48	8.57
	1300108	9.40	9.72	10.1	9.85	11.7	12.0	10.6	9.91
	1300109	8.74	8.52	8.39	8.24	7.87	7.64	7.39	8.16
	mean ± SD	8.17 ± 0.88	8.32 ± 1.03	8.59 ± 0.96	8.63 ± 0.78	8.94 ± 1.28	9.60 ± 1.50	8.82 ± 1.24	8.38 ± 0.96

Day	Subject No.	Time
		Before breakfast
13	1300101	0.507
	1300102	0.684
	1300103	1.66
	1300104	0.580
	1300105	0.620
	1300108	0.983
	1300109	1.12
	mean ± SD	0.879 ± 0.411

($\mu\text{g/mL}$)

Day 4: theophylline alone

Day 8: on the 4th day with garenoxacin

Day 11: on the 7th day with garenoxacin

Day 13: after two days from last concomitant administration

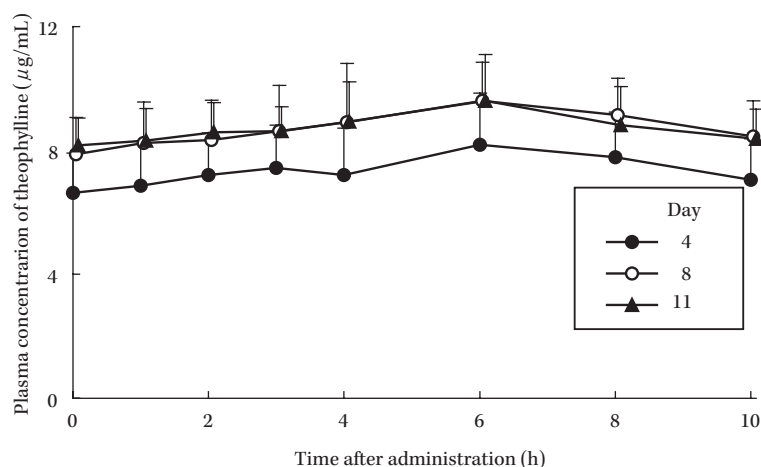
約統計量を示した。

投与 8 日目と投与 11 日目の garenoxacin の血漿中濃度はほぼ同様に推移し、いずれのパラメータも投与 8 日目と投与 11 日目でほぼ同様であった。また、これらは臨床第 I 相反復投与試験の結果とほぼ同様であった。

2. 安全性

9 名のうち 5 名の被験者に 7 件の有害事象が、いずれも併用投与開始以降に発現した。内訳は、頭痛 3 名、3 件、腹痛 1 名、1 件、下痢 2 名、2 件、血中ビリルビン増

加 1 名、1 件であったが、いずれも軽度で無処置にて消失した。なお、頭痛、腹痛および下痢の各 1 件は同一被験者に発現した。これらのうち GRNX との因果関係が「関係あるかもしれない」と判定された有害事象は、下痢 (2 名、2 件) と腹痛 (1 名、1 件) で、ともに投与 10 日目 (併用 6 日目) に発現した。頭痛の 3 件は投与終了 1 日後 (最終投与後 32 時間以上経過後) に発現しており、GRNX および theophylline の血漿中濃度との関係から「関係ないらしい」、血中ビリルビン増加の 1 件は投与終了 7 日後



Day 4: theophylline alone
 Day 8: on the 4th day with garenoxacin
 Day 11: on the 7th day with garenoxacin

Fig. 2. Plasma concentration of theophylline (mean + SD, n = 7).

Table 3. Pharmacokinetic parameters of theophylline

Pharmacokinetic parameter	Day 4 (n = 7)	Day 8 (n = 7)	Day 11 (n = 7)
Cmax (μg/mL)			
mean (SD)	8.33 (1.57)	9.74 (1.26)	9.79 (1.24)
Min - Max	6.92 - 11.4	8.02 - 12.0	8.43 - 12.0
geometric mean	8.22	9.68	9.73
AUC₀₋₁₀ (μg·h/mL)			
mean (SD)	74.6 (13.9)	88.5 (12.8)	88.1 (10.6)
Min - Max	58.9 - 101	68.2 - 109	74.7 - 107
geometric mean	73.6	87.7	87.6
Tmax (h)			
mean (SD)	6.1 (1.7)	6.0 (1.2)	5.0 (1.9)
Min - Max	3.0 - 8.0	4.0 - 8.0	1.0 - 6.0
geometric mean	N/A	N/A	N/A
CL/F (mL/min)			
mean (SD)	38.8 (6.8)	32.3 (4.8)	32.4 (3.7)
Min - Max	28.1 - 48.5	25.8 - 41.0	26.5 - 37.8
geometric mean	38.3	32.0	32.2

N/A: Non-calculation, SD: Standard deviation

Table 4. Ratio of adjusted geometric means

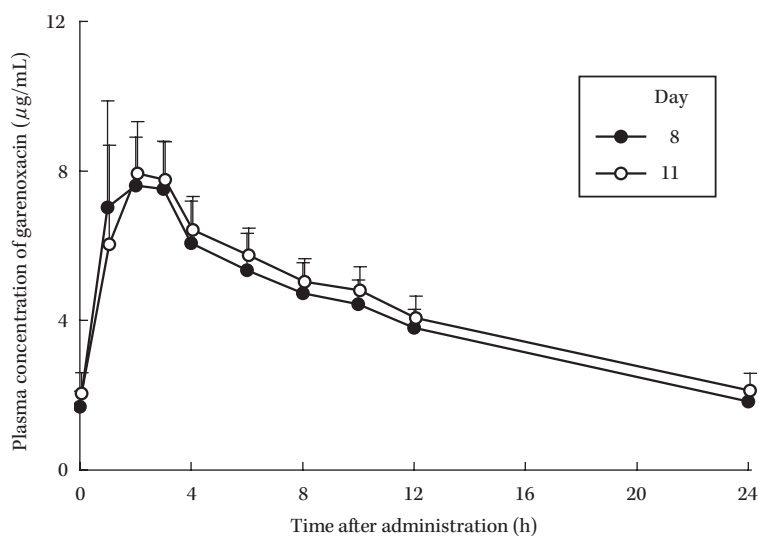
Pharmacokinetic parameter	Treatment (Day)	Geometric mean	Comparison	Estimate of ratio (90% confidence interval)
Cmax (μg/mL)	4 (A)	8.22		
	8 (B)	9.68	B / A	1.18 (1.02 - 1.36)
	11 (C)	9.73	C / A	1.18 (1.02 - 1.37)
AUC₀₋₁₀ (μg·h/mL)	4 (A)	73.6		
	8 (B)	87.7	B / A	1.19 (1.02 - 1.39)
	11 (C)	87.6	C / A	1.19 (1.03 - 1.37)

に発現しており「関係なし」であった。

III. 考 察

経口キノロン系合成抗菌薬は、われわれの theophylline 血中濃度に及ぼす影響の一連の成績から 3 群に分類することができる¹⁴⁾。今回の成績から GRNX は第 II 群に

分類された。第 II 群に分類される CPFX, TFLX などは theophylline の Cmax, AUC を 15~39% 上昇させる薬剤で、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により副作用発現を招くこともありえることや高齢者においては



Day 8: on the 4th day with theophylline
Day 11: on the 7th day with theophylline

Fig. 3. Plasma concentration of garenoxacin (mean + SD, n = 7).

Table 5. Mean pharmacokinetic parameters of garenoxacin

Pharmacokinetic parameter	Day 8 (n = 7)	Day 11 (n = 7)
Cmax (µg/mL)		
mean (SD)	8.46 (1.48)	8.46 (1.00)
Min - Max	6.55 - 10.9	7.40 - 9.89
geometric mean	8.35	8.42
AUC ₀₋₂₄ (µg · h/mL)		
mean (SD)	98.7 (15.2)	104.7 (13.9)
Min - Max	83.9 - 121	86.7 - 128
geometric mean	97.7	103.9
Tmax (h)		
mean (SD)	1.6 (0.8)	2.0 (0.8)
Min - Max	1.0 - 3.0	1.0 - 3.0
geometric mean	N/A	N/A
CL/F (mL/min)		
mean (SD)	68.9 (9.7)	64.6 (8.2)
Min - Max	55.2 - 79.5	52.2 - 76.9
geometric mean	68.2	64.2

N/A: Non-calculation, SD: Standard deviation

CPFXでも50%を上まわる血中濃度上昇を原因とする副作用発現の報告¹⁵⁾もあることから、theophyllineとの併用に際しては注意が払われるべきであろう (Table 6)。

これらの薬物相互作用は、キノロン系抗菌薬活性本体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¹⁶⁻¹⁸⁾、それを惹起すると考えられる構造上の共通点や特徴ならびに代謝物は特定できておらず、複数の要因が関与するものと考えられる。

GRNXはtheophylline代謝(3-demethylationおよび8-hydroxylation)に関与するとされるCYP1A2に対する

阻害作用は弱く、CYPで代謝される薬剤と併用した場合も、併用薬の体内動態に影響を与えるリスクは低いと考えられたが、theophyllineとの併用でその血漿中濃度を約20%上昇させ、そのCL/Fを低下させた。theophyllineは約80%が代謝により消失する¹⁹⁾ため、theophyllineの代謝クリアランスの低下によるものと推定される。しかし、GRNXはtheophyllineの代謝酵素であるCYP1A2への阻害作用が弱いことから、肝細胞への取り込み過程の阻害が原因である可能性もあり、他のメカニズムを含めたさらなる検討が必要であろう。

TheophyllineとGRNXの併用投与4日目と7日目ではtheophylline血漿中濃度がほぼ同様に推移し、定常状態に達していると考えられることから、GRNXのtheophyllineの血漿中濃度に及ぼす影響は反復投与を継続しても増強しないと推定される。

また、今回検討した試験ではtheophyllineの血漿中濃度上昇によって引き起こされたと思われる有害事象はみられなかった。日本で実施されたGRNXの臨床試験においては62例のtheophyllineとの併用症例があり、併用症例およびtheophylline非併用症例での有害事象の発現率はそれぞれ21.0% (13/62)、11.9% (76/639)で併用症例での発現率が高かった。しかし、その内容は血中ブドウ糖増加、ALT増加等で、theophylline過剰投与で報告されている嘔気、嘔吐、精神神経症状等はみられておらず、GRNX併用による影響はみられなかった。また、外国で実施された臨床試験においても205例でtheophyllineが併用されていたが、併用症例および非併用症例での有害事象の発現率はそれぞれ16.1% (33/205)、24.0% (1,017/4,238)で、theophylline投与で知られている有害事象の発現率は増大していない。しかし、GRNX

Table 6. Influence of pharmacokinetic parameters of theophylline on healthy volunteers

Quinolone group	Quinolone	Daily dose (mg)	% Increase in theophylline parameters on day 5		Incidence of side effects (%)
			Cmax	AUC ₀₋₁₀	
I	pipemidic acid	1,500	71**	79**	20
	enoxacin	600	74*	84**	40
II	perfloracin	400	17*	19*	0
	ciprofloxacin	600	17*	22**	0
	tosufloxacin	450	23*	24*	0
	grepafloxacin	200	28**	33**	20
	garenoxacin	400	18** ^a	19** ^a	22.2 (2/9) ^b
III	norfloxacin	600	4	4	0
	ofloxacin	600	9	11	0
	lomefloxacin	600	-8	-13	0
	fleroxacin	400	-4	-2	0
	sparfloxacin	300	0 ^a	0 ^a	0
	temafloxacin	600	-12	-10	0
	levofloxacin	300	3	2	0
	pazufloxacin	600	-3	-4	0
	balofloxacin	200	0	-1	0
	gatifloxacin	400	9	4	0

* Significant difference from value with quinolone alone ($p < 0.05$)

** Significant difference from value with quinolone alone ($p < 0.01$)

^a Percent increase on day 7

^b One volunteer reported abdomen pain and diarrhea, one volunteer diarrhea

はわれわれの分類では第 II 群に含まれることがわかったので、theophylline との併用に際しては、点滴等により theophylline が高用量併用される場合には theophylline 特有の中毒症状(消化器障害、頭痛、不整脈、痙攣など)の発現に注意を払うことが必要であると思われるが、GRNX の投与量の調整は不要と考えられる。

文 献

- 1) Wijnand W J, van Herwaarden C L, Vree T B: Enoxacin raises plasma theophylline concentrations. *Lancet* 1984; 2: 108-9
- 2) 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 1987; 6: 306-12
- 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 1986; 20: 8903-13
- 4) Niki Y, Soejima R, Kawane H, Sumi M, Umeki S: New synthetic quinolone antibacterial agents and serum concentration of theophylline. *Chest* 1987; 92: 663-9
- 5) 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 1987; 75: 1079-85
- 6) 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 1988; 36 (Suppl 2): 251-5
- 7) 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 1988; 36 (Suppl 9): 201-7
- 8) 沖本二郎, 二木芳人, 副島林造: Levofloxacin の経口 Theophylline 血中濃度に及ぼす影響。Chemotherapy 1992; 40 (Suppl 3): 68-74
- 9) Niki Y, Hashiguchi K, Miyashita N, Nakajima M, Matsushima T: Influence of gatifloxacin, a new quinolone antibacterial, on pharmacokinetics of theophylline. *J Infect Chemother* 1999; 5: 156-62
- 10) Niki Y, Umeki S, Kawane H, Soejima R: The newest quinolone antibacterial agents and theophylline. *Chest* 1989; 95: 486
- 11) Soejima R, Niki Y, Sumi M: Effect of Fleroxacin on serum concentrations of Theophylline. *Res Infect Dis* 1989; 11 (Suppl 5): S1099
- 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, 他: 新経口合成抗菌剤 Fleroxacin の Theophylline 血中濃度に及ぼす影響。Chemotherapy 1990; 38 (Suppl 2): 364-71
- 13) 沖本二郎, 二木芳人, 角 優, 中川義久, 副島林造: Sparfloxacin の血中テオフィリン濃度に及ぼす影響について。Chemotherapy 1991; 39 (Suppl 4): 158-60
- 14) 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 1992; 40: 598-601
- 15) Raoof S, Wollschlager C, Khan F A: Ciprofloxacin increases serum levels of Theophylline. *Am J Med* 1987; 82: 115-8

- 16) Lohman S M, Miech R P: Theophylline metabolism by rat liver microsomal system. *J Pharmacol Exp Ther* 1976; 196: 213-25
- 17) Jenne J W, Nagasawa H T, Thompson R D: Relationship of urinary metabolites of theophylline to serum theophylline levels. *Clin Pharmacol Ther* 1976; 19: 375-81
- 18) Wijnands W J, Vree T B, van Herwaarden C L: The influence of quinolone derivatives on theophylline clearance. *Br J Clin Pharmacol* 1986; 22: 677-83
- 19) 辻 彰 編, 薬剤師のための常用医薬品情報集, 廣川書店, 東京, 2004; 582

Concomitant administration study of garenoxacin and theophylline

Yoshihito Niki and Koichiro Yoshida

Department of Clinical Infectious Diseases, School of Medicine, Showa University,
1-5-8 Hatanodai, Shinagawa-ku, Tokyo, Japan

The effect on the plasma concentration of theophylline when garenoxacin mesilate hydrate (GRNX), a new quinolone antibacterial agent, was administered concomitantly was evaluated in 9 healthy male adult volunteers. Initially 400 mg of theophylline at a daily dose was given orally for 4 days prior to GRNX administration. The plasma concentration of theophylline was determined on day 4 and used as the control level. From day 5, 400 mg of GRNX was given orally once daily in the morning for 7 days with concomitant administration of theophylline at the same dose as above.

The geometric mean C_{max} and AUC values of theophylline on day 11 (the 7th day after GRNX administration started) were 1.18 and 1.19 times of the control values. The 90% confidential interval for the ratios of the geometric mean of C_{max} was 1.02-1.37 and AUC was 1.03-1.37. On day 8 (the 4th day after GRNX administration started), these parameters were 1.18 and 1.19 times of the control values indicating same values as the day 11. No significant difference was noted in plasma level and/or pharmacokinetic parameters of GRNX between day 8 and day 11.

After GRNX administration started, seven adverse events occurred in five subjects. Side effects were observed in two subjects. Events were diarrhea (2 subjects, 2 events) and abdomen pain (1 subject, 1 event). All events were judged mild and both subjects recovered without treatment.

From the above results, GRNX was considered to increase the plasma level of theophylline by approximately 20% when administered concomitantly. Adjustment of the dosage of GRNX seems unnecessary, but careful monitoring is recommended when high-dose theophylline is administered, e.g., intravenously.