

## 肺 *Mycobacterium avium* complex 症の治療に用いる rifampicin と clarithromycin が示す薬物相互作用の検討

<sup>1</sup>滝 久司   <sup>2</sup>小川 賢二   <sup>2</sup>中川 拓   <sup>2</sup>鹿島 香織  
<sup>2</sup>垂水 修   <sup>2</sup>斎藤 裕子   <sup>2</sup>山田 憲隆   <sup>2</sup>田野 正夫  
<sup>3</sup>二改 俊章

**要旨：**〔目的〕肺 *M. avium* complex 症の治療薬に用いる RFP と CAM による薬物相互作用の検討を行った。〔対象および方法〕2004年9月から2006年1月の期間に肺非結核性抗酸菌症診断基準を満たしかつ本研究に同意された患者を対象とし、薬物血中濃度と喀痰分離培養 *M. avium* の最小発育阻止濃度との比較、および RFP の投与時間を変更した場合の CAM の血中濃度を比較した。〔結果〕CAM の血中濃度は RFP を併用することで全例 (n=6) に著明な低下を認めたが、CAM の代謝産物であり薬物活性のある 14-R-hydroxy-clarithromycin (M-5) の血中濃度は有意差が認められなかった。ただし CAM と M-5 の血中濃度の合計は CAM の血中濃度同様に有意な低下が認められた。血中濃度と菌の MIC を比較したところ RFP は 6 例中 4 例、CAM+M-5 は 6 例中 5 例でそれぞれ血中濃度が MIC を上回った。RFP の投与時間を変更した時の CAM の血中濃度 (n=5) については同時投与群に比べ有意差を認めなかった。〔結論〕CAM に RFP を併用すると CAM+M-5 の血中濃度は大きく低下し抗菌効果に影響を及ぼす可能性があると考えられた。また RFP と CAM の時間差投与の検討では CAM の血中濃度上昇はみられず RFP の肝薬物代謝酵素の影響を免れることはできなかった。

**キーワード：**肺 *Mycobacterium avium* complex 症、リファンピシン、クラリスロマイシン、薬物相互作用、血中濃度、最小発育阻止濃度

### はじめに

肺 *Mycobacterium avium* complex (MAC) 症は、本邦において発症頻度が増加してきている非結核性抗酸菌症の主たる病型である<sup>1)2)</sup>。当院は名古屋地区における結核患者を診療する最大規模の施設であるため抗酸菌排菌患者が多数外来を訪れる。そのため肺 MAC 症に遭遇する機会も必然的に多い。しかし、いまだに確実な化学療法が確立されていないため治療に難渋することが多い<sup>3)4)</sup>。この肺 MAC 症の治療は Rifampicin (RFP), Clarithromycin (CAM), Ethambutol (EB) を含む多剤併用療法が推奨されており<sup>5)~8)</sup>、当院においても RFP, CAM, EB を中心に多剤併用化学療法を行っている。このうち RFP は肝臓の薬物代謝酵素活性の誘導作用<sup>9)</sup>を

もっており薬物相互作用を引き起こすため治療上困った問題となっている。特に CAM は RFP の肝薬物代謝酵素 (CYP3A4 等) 誘導作用により代謝が促進され血中濃度が低下するとの報告がある<sup>10)13)</sup>。そこでわれわれは、肺 MAC 症治療における多剤併用療法において RFP と CAM および CAM の代謝産物である 14-R-hydroxy-Clarithromycin (M-5) の血中濃度を明らかにし、あわせて CAM が喀痰中への移行性が良好であること<sup>14)</sup>から菌の最小発育阻止濃度 (MIC) と血中濃度を比較することにより標準的とされる肺 MAC 症治療法の妥当性を検討した。また RFP の投与時間を変更することで CAM 血中濃度の変化がみられるか否かの検討も行った。

独立行政法人国立病院機構東名古屋病院<sup>1</sup>薬剤科、<sup>2</sup>呼吸器科、<sup>3</sup>名城大学薬学部微生物学研究室

連絡先：滝 久司：独立行政法人国立病院機構東名古屋病院臨床研究部/薬剤科、〒465-8620 愛知県名古屋市名東区梅森坂 5-101 (E-mail: takih@toumei.hosp.go.jp)

(Received 22 Dec. 2006/ Accepted 11 Apr. 2007)

## 対象と方法

### (1) 対象

2004年9月から2006年1月の期間に日本結核病学会から示された肺非結核性抗酸菌症診断基準を満たしかつ本研究に同意された患者11名を対象とした。

### (2) 方法

#### ①患者背景

血中濃度を比較した11名の患者に対し年齢、性別、菌種、薬物投与量を調査した。

#### ②薬物血中濃度測定

院内では高速液体クロマトグラフィー (HPLC) と電気化学検出器を用い、外部委託では HPLC と質量分析計 (LC/MC/MC) を用いて薬物血中濃度測定を行った。各分析装置および条件は以下のとおりである。

当院での測定: HPLC には (株) 島津製作所の Prominence (送液ユニット: LC-20AD, オートサンプラ: SIL-20A, カラムオープン: CTO-20A, UV-VIS 検出器: SPD-20A) を使用し、分析カラムとして Shim-pack FC-ODS (内径 4.6 mm, 長さ 150 mm, 粒径 3 μm), およびガードカラム (内径 4.6 mm, 長さ 10 mm) を使用した。分析条件はカラム温度: 40°C, 移動相: 40 mmol/l リン酸緩衝液 (pH 6.7) / アセトニトリル / メタノール = 520/390/90 (v/v), 流速: 1.1 ml/min, 測定波長: 340 nm, 注入量: 10 μl に設定した。電気化学検出器には ESA 社の Coulochem III を使用した。分析条件はガードセル電位: 850 mV (vs. Pd), 第一電極: 500 mV (vs. Pd), 第二電極: 800 mV (vs. Pd), 感度: 1 μA に設定した。

外部委託での測定: HPLC にはウォーターズの分析装置を使用し、分析カラムとして Nucleosil C18 (150 mm × 4.0 mm id, 5 μm) を使用した。分析条件はカラム温度: 40°C, 移動相: 50 mmol/l リン酸緩衝液 (pH 6.5) / アセトニトリル = 6/4 (v/v), 流速: 0.8 ml/min, オートサンプラ温度: 10°C, 測定波長: 332 nm に設定した。LC/MC/MC には LC をウォーターズ, MS/MS をフィニガンマットの分析装置を使用し、分析カラムとして XTerraMS C18 (50 mm × 4.6 mm id, 5 μm) を使用した。分析条件はカラム温度: 40°C, 移動相: 20 mmol/l ギ酸アンモニウム / アセトニトリル / メタノール = 55/40/5 (by vol.), 流速: 0.5 ml/min, オートサンプラ温度: 10°C, イオン源: エレクトロスプレー (ESI), 極性: 正イオン, シーガス圧: 90 psi, 補助ガス流量: 30 unit, 加熱キャピラリー温度: 260°C, 衝突ガス圧: 2 mTorr, 検出イオンおよび衝突エネルギー: CAM m/z749 → m/z158 -34eV, M-5 m/z764 → m/z158 -30eV, 走査時間: 1.0 sec (Total) に設定した。

#### ③ MIC 測定

極東製薬工業の非結核性抗酸菌薬剤感受性検査キットであるプロスミック NTM を用いた。

#### ④薬物血中濃度と MIC との比較

新規に肺 MAC 症と診断された 6 症例において薬物投与前, CAM のみ投与 3 日後, RFP と EB を同時追加投与 3 日後の 3 点でそれぞれ薬剤投与 2 時間後に採血を行い RFP と CAM および M-5 の血中濃度を測定した。また MIC は患者喀痰から分離培養した *M. avium* および *M. intracellulare* を用いて測定し薬物血中濃度との比較検討を行った。

#### ⑤ RFP および CAM の投与時間を変更した時の薬物血中濃度比較

新規に肺 MAC 症と診断された 4 症例において薬物投与前, CAM のみ投与 7 日後, CAM+RFP 同時投与 7 日後, CAM+RFP の投与時間の変更 (CAM 朝食後投与, RFP 就寝前投与) 7 日後の 4 点および治療継続中の肺 MAC 症患者 1 症例においては CAM+RFP 同時投与前, CAM+RFP の投与時間変更 7 日後の 2 点でそれぞれ薬剤投与 2 時間後に採血を行い RFP と CAM の血中濃度を測定し, 投与時間の変更前と変更後における薬物血中濃度の比較検討を行った。

#### ⑥統計処理

統計処理は Paired T-test を用い判定を行った。

## 結 果

### (1) 患者背景および薬物血中濃度と MIC との比較

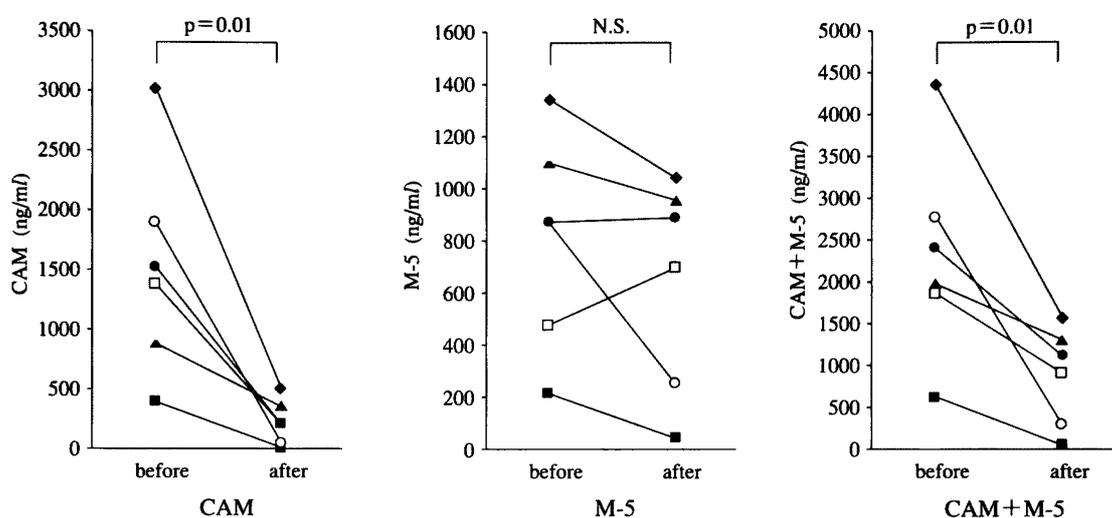
薬物血中濃度と MIC とを比較した患者背景を Table 1 に示した。起因菌は *M. avium* が 4 例, *M. intracellulare* が 1 例, *M. avium* と *M. intracellulare* の混合感染が 1 例であった。性別は, 男性 4 例, 女性 2 例, 平均年齢 72.1 ± 7.5 歳, 平均体重 44.8 ± 9.7 kg であった。治療薬は CAM 600 mg 3x, RFP 300 mg 1x, EB 500 mg 1x の 1 例を除きすべて CAM 600 mg 3x, RFP 450 mg 1x, EB 750 mg 1x であった。

CAM のみ投与 3 日後, RFP と EB を追加投与 3 日後のそれぞれの薬剤投与 2 時間後の CAM, M-5 および RFP の血中濃度と MIC の結果を Table 1 に示した。CAM のみ投与 3 日後の平均 CAM 血中濃度は 1519 ± 906 ng/ml, 平均 M-5 血中濃度は 811 ± 408 ng/ml であった。RFP と EB を追加投与 3 日後には, 平均 CAM 血中濃度が 228 ± 192 ng/ml, 平均 M-5 血中濃度が 647 ± 407 ng/ml となり CAM の血中濃度が著明に低下した。ここで, RFP 追加前後における CAM, M-5 および CAM+M-5 の血中濃度の推移を Fig. 1 に示した。その結果, CAM の血中濃度は全例において著明に低下しており, その比率は約 7 分の 1 と統計学的有意差 (p=0.01) を認めた。次に M-5 の血中濃度は RFP 追加前後での有意な低下は認められ

**Table 1** Background of patients (drug blood concentration and comparison with MIC) and Serum drug concentrations and MIC in MAC patients

Case	Gender	Age (years)	BW (kg)	Species <sup>a</sup>	Given dose (mg/day)			Serum concentration (ng/ml)				MIC ( $\mu$ g/ml)			
					CAM	RFP	EB	CAM		M-5		RFP	EB	CAM	SM
								<sup>b</sup> Before	<sup>c</sup> After	<sup>b</sup> Before	<sup>c</sup> After				
1	F	75	27	A/I	600	300	500	3029	525	1342	1041	0.06	4	0.125	2
2	M	63	50	A	600	450	750	398	12.9	217	43.9	0.03	>128	0.25	2
3	M	87	51	A	600	450	750	882	356	1094	958	0.25	128	0.25	4
4	M	70	ND	A	600	450	750	1379	211	473	695	0.06	16	0.5	2
5	M	68	54	I	600	450	750	1901	44.3	869	255	0.03	8	0.125	1
6	F	70	42	A	600	450	750	1525	217	872	888	0.5	>128	0.25	4

<sup>a</sup>A = *M. avium*; I = *M. intracellulare*; A/I = *M. avium* and *M. intracellulare* overlapping  
<sup>b</sup>Serum CAM and M-5 concentration before addition of RFP  
<sup>c</sup>Serum CAM and M-5 concentration after addition of RFP  
<sup>d</sup>ND = not determined

**Fig. 1** Concentration of CAM and M-5 in serum of patients with MAC infection, before and after addition of RFP**Table 2** Background of patients (comparison of the drug blood concentration that changed direction for use) and Serum CAM concentration when changed time of administration in RFP

Case	Gender	Age (years)	Species <sup>a</sup>	Given dose (mg/day)			Serum concentration (ng/ml)			
				CAM	RFP	EB	CAM			
							Control	CAM only	CAM+RFP same time	CAM+RFP changed time
1	F	64	A	600	300	750	0	1189	2623	2860
2	F	67	A	600	450	750	0	5242	1436	1151
3 <sup>b</sup>	M	64	I	600	450	500	—	—	1650	1636
4	F	54	A	600	450	—	0	3864	743	521
5	F	44	A	600	300	750	0	3030	827	432

<sup>a</sup>A = *M. avium*; I = *M. intracellulare* <sup>b</sup>The patient with continuous treatment

なかった。しかし、CAMとM-5の血中濃度の合計を比較すると約8分の3に低下しCAMの血中濃度同様に統計学的有意差 (p=0.01) を認めた。

また、薬物血中濃度とMICの比較ではすべてが初回治療例ということもあり比較的RFP、CAMのMICは保たれていた。今回得られた薬物血中濃度とMICを比較した結果、RFPの相互作用により著明に低下した後で

あってもCAMの血中濃度は6例中2例がMICを上回り、またCAM+M-5の血中濃度は6例中5例がCAMのMICを上回った。

(2) 患者背景およびRFPとCAMの投与時間を変更した時のCAMの血中濃度比較

RFPとCAMの投与時間を変更しCAMの血中濃度を比較した患者の背景をTable 2に示す。起因菌は *M. avium*

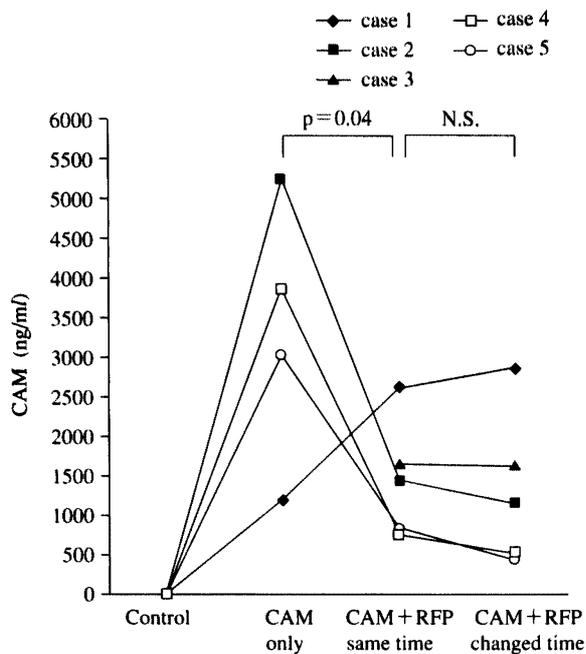


Fig. 2 Concentration of CAM in serum of patients with MAC infection, control, CAM only, simultaneous administration of CAM and RFP, and temporal difference administration of CAM and RFP

が4例, *M. intracellulare*が1例であった。性別は, 男性1名, 女性4名, 平均年齢58.6歳であった。治療薬はCAMがすべて600 mg 1×, RFPは2例が300 mg 1×, 3例が450 mg 1×, EBは500 mg 1×と未投与の2例を除き750 mg 1×であった。またCase 3のみRFPとCAM同時投与時より血中濃度を測定した。

次にCAMの血中濃度変化について治療前4例, CAMのみ投与7日後4例, RFPを追加投与7日後5例, CAMとRFPの時間差投与(CAM朝食後投与, RFP就寝前投与)7日後5例の薬剤投与2時間値の結果をTable 2に示した。治療前はすべてが測定検出以下であった。CAMのみ投与7日後の平均CAM血中濃度(n=4)は3331±1467 ng/mlとなった。RFPを追加投与7日後の平均CAM血中濃度は1455±678 ng/mlとRFP併用により有意にCAMの薬物血中濃度が低下した。ここでこの血中濃度の結果はMICと比較した症例群に比べ高く, また低下の程度が小さいのはCAMを600 mg 1×で投与したことによるものと考えられた。次にCAMとRFPの時間差投与(CAM朝食後投与, RFP就寝前投与)7日後における平均CAM血中濃度(n=5)は1320±886 ng/mlであり, 用法を変更しても有意な薬物血中濃度の差は認められなかった。Fig. 2にCAMの血中濃度の推移を示した。

## 考 察

これまでも肺MAC症治療における薬物相互作用に関して, WallaceらはCAM 1g/day内服後, RFPあるいはRifabutin (RFB)を追加投与するとCAMの薬物血中濃度が低下することを報告している<sup>7)10)</sup>。両者を比較するとRFBのほうがCAMへの相互作用が少なく, またRFPに比べ抗菌力も強いが<sup>11)</sup>, RFBはRFPにない副作用の頻度が高く, 臨床的な帰結ではRFPとRFBに大差はみられないとされており<sup>12)</sup>, 日本においてはRFBの承認は得られていない現状にある。また, YamamotoらがRFPの併用によるCAMの血中濃度低下を報告しており<sup>13)</sup>, 同症の治療法についての臨床的検討は急務と考えられていた。そこでわれわれは, RFP, CAM, CAMの主たる代謝産物であるM-5の薬物血中濃度と菌のMICとの関連を検討し, さらにRFPおよびCAMの用法変更の検討を行った。ここで, 薬物血中濃度測定点についてはRFPおよびCAMの薬物動態(RFP 450 mg:  $t_{max}$  1.90 hr  $C_{max}$  7.99  $\mu\text{g/ml}$   $t_{1/2}$  2.26 hr, CAM 400 mg:  $t_{max}$  2.7 hr  $C_{max}$  2.24  $\mu\text{g/ml}$   $t_{1/2}$  4.36 hr)<sup>15)16)</sup>を参考にし, それぞれの $t_{max}$ に近い2時間値を測定点とした。ただし, 複数点での測定検討については臨床研究による患者負担もあり今後の検討課題である。また, 院内および外部委託にて測定した薬物血中濃度測定方法の同等性については, 当院で検討した凍結保存された血清を院内でHPLCと電気化学検出器により測定した結果と外部委託でLC/MC/MC分析法により測定した結果との間にはRFP, CAMともに良好な相関が得られたことからその同等性を認めた。

さて, 薬物血中濃度とMICとの比較の検討結果ではCAM 600 mg 3×にRFP 300 mg 1×または450 mg 1×を併用することでCAMの血中濃度のmean±SDが1519±906 ng/mlから228±192 ng/mlと平均値で約7分の1に低下し, RFPの併用によりCAMの血中濃度が低下するというこれまでの報告<sup>10)13)</sup>と一致する結果となった。しかし, CAMが主に肝代謝酵素CYP3A4で代謝されることによって生成される主代謝物であるM-5の薬物血中濃度はRFPと併用しても有意な低下は認められないという結果であった。M-5はMACおよびヘリコバクター・ピロリに対して未変化体(CAM)よりは弱い抗菌力を有するため<sup>17)18)</sup>, 薬物血中濃度の比較ではCAMとM-5の血中濃度の合計が重要となる。しかしながらCAM+M-5を合計した血中濃度の値をもってしてもCAM+M-5の血中濃度のmean±SDは2330±1238 ng/mlから875±587 ng/mlとCAMと同様にRFPの併用により有意な低下が認められた。ここで抗菌剤が有効に働くか否かを検討する場合は薬物血中濃度と菌のMICとの関連が重要となる。CAM+M-5の血中濃度がRFPを併用した

ことにより著明に薬物血中濃度が低下した後であっても6例中5例がそれぞれのMICを上回り、CAMの組織移行性の良さを考えると抗菌作用が有効に働いている可能性はある。これに、体重あたりのCAMの投与量での評価を加えるとCase 1がCase 2～6に比べ約2倍近く高く、同じ投与量であっても体重によってCAMおよびM-5の血中濃度がCase 1とCase 2～6を比較すると約1.8～3.1倍Case 1が高い結果が得られた。しかし、これまでの多くの実験結果からMAC菌に対するCAMの有効性は、細胞外液濃度で2  $\mu\text{g/ml}$ を上回ることが要請されていること<sup>11)19)</sup>や再治療例や治療期間が長い症例ではCAMの耐性化がみられるようになり、日本におけるCAMの最大投与量である600 mgが十分量であると言い難いと考えられた。

次に、投与時間を変更したCAM血中濃度の比較では薬物血中濃度とMICとの比較の結果と同様、CAMにRFPを併用することにより平均CAM血中濃度のmean $\pm$ SDが3331 $\pm$ 1467 ng/mlから1455 $\pm$ 678 ng/mlと平均値で約7分の3に低下した。そこで、RFPおよびCAMの薬物動態 (RFP 450 mg:  $t_{\max}$  1.90 hr  $C_{\max}$  7.99  $\mu\text{g/ml}$   $t_{1/2}$  2.26 hr, CAM 400 mg:  $t_{\max}$  2.7 hr  $C_{\max}$  2.24  $\mu\text{g/ml}$   $t_{1/2}$  4.36 hr)<sup>15)16)</sup>を考慮したうえでCAMを朝食後、RFPを就寝前に投与しその薬物血中濃度の検討を試みた。その結果、用法を変更した後のCAMの血中濃度のmean $\pm$ SDは1455 $\pm$ 678 ng/mlから1320 $\pm$ 886 ng/mlという結果になり有意な差はみられなかった。RFPとCAMの相互作用が肝薬物代謝酵素であるCYP3A4により引き起こされることから用法を変更することで相互作用の回避を試みたが、薬物の代謝酵素は薬物投与時に引き出されるものではなく薬物投与中は一定に薬物の代謝に関与しているためCAMの血中濃度を増加させることはできなかった。ただし、CAMの投与方法である $\times 3$ 投与と $\times 1$ 投与を比較すると同一対象の比較ではないが $\times 1$ 投与が $\times 3$ 投与よりCAMの血中濃度が高いということが分かった。これはCAMが $\%T > \text{MIC}$ ,  $\text{AUC/MIC}$ ,  $C_{\max}/\text{MIC}$ にすべて相関がある<sup>20)</sup>とのPK/PDパラメータの報告より検討すると $\times 1$ 投与のほうがより効果的な投与方法であると考えられた。今後、CYPの誘導による併用薬物の薬効減弱あるいは増強の代謝過程をさらに解明したうえで相互作用を予測し今後の対策を検討していきたい。

## 結 論

肺MAC症治療におけるRFPとCAMの相互作用について検討した結果、RFPの併用によるCAMの血中濃度は、これまでの報告と同様有意に低下した。しかしCAMの代謝産物である薬物活性のあるM-5については有意差が認められなかった。M-5にも抗菌効果があるこ

とをふまえCAMとM-5の血中濃度の合計をRFP併用前後で比較したがCAMの血中濃度同様に有意な低下が認められた。それぞれの薬物血中濃度とMICとを比較したところCAM+M-5の血中濃度は十分とは言えないがMICを上回ることが確認できた。またRFPとCAMの投与時間を変更した薬物血中濃度の検討においては、予期したCAMの血中濃度上昇を得ることができず時間差投与に意義を見出すことはできなかった。最後に、肺MAC症に対する化学療法におけるRFPとCAMの相互作用を解決していくことは、CAMを抗菌剤としてとらえるかぎり重要な問題であると考えられた。

## 文 献

- 1) 山本正彦, 久世文彦, 斉藤 肇, 他: *Mycobacterium avium-M. intracellulare* complex肺感染症に対するClarithromycinの臨床的検討. 結核. 1997; 72: 1-7.
- 2) 坂谷光則: 非定型抗酸菌症の疫学と臨床. 結核. 1999; 74: 377-384.
- 3) 佐藤和弘, 江部達夫: 肺*Mycobacterium avium-intracellulare* complex症の化学療法の検討. 結核. 2000; 75: 471-476.
- 4) 倉島篤行: 第72回総会シンポジウム, 非定型抗酸菌症の現状と将来, 治療薬剤選択の考え方と短期効果. 結核. 1998; 73: 371-377.
- 5) 非定型抗酸菌症対策委員会報告: 非定型抗酸菌症の治療に関する見解—1998年. 結核. 1998; 73: 599-605.
- 6) Wallace RJ Jr, Brown BA, Griffith DE, et al.: Initial clarithromycin monotherapy for *Mycobacterium avium-intracellulare* complex disease. Am J Respir Crit Care Med. 1994; 149: 1335-1341.
- 7) Wallace RJ Jr, Brown BA, Griffith DE, et al.: Clarithromycin regimens for pulmonary *Mycobacterium avium-intracellulare* complex disease; the first 50 patients. Am J Respir Crit Care Med. 1996; 153: 1766-1772.
- 8) Dautenberg B, Piperno D, Diot P, et al.: Clarithromycin in the treatment of *Mycobacterium avium* lung infections in patients without AIDS. Chest. 1995; 107: 1035-1040.
- 9) 千葉 寛: ヒトp450分子種同定: 臨床薬理及び医薬品開発における意義. 薬物動態. 1995; 10(3): 391-402.
- 10) Wallace RJ Jr, Brown BA, Griffith DE, et al.: Reduced serum levels of clarithromycin in patients treated with multidrug regimens including rifampin or rifabutin for *Mycobacterium avium-M. intracellulare* infection. J Infect Dis. 1995; 171: 747-750.
- 11) 倉島篤行: 非結核性抗酸菌症治療の展望, 第81回総会教育講演V. 結核. 2007; 82: 195-199.
- 12) Griffith DE, Brown BA, Girard WM, et al.: Azithromycin activity against *Mycobacterium avium* complex lung disease in patients who were not infected with human immunodeficiency virus. Clin Infect Dis. 1996; 23: 983-989.
- 13) Yamamoto F, Harada S, Mitsuyama T, et al.: Concentration

- of clarithromycin and 14-R-hydroxy-clarithromycin in plasma of patients with *Mycobacterium avium* complex infection, before and after the addition of rifampicin. *Jpn J Antibiot.* 2004 ; 57 : 124-133.
- 14) 古賀宏延, 井上祐一, 平 和茂, 他 : TE-031に関する基礎的・臨床的研究. *Chemotherapy.* 1988 ; 36 : 369-714.
- 15) 河野晴一, 羽田文四郎, 土屋俊晶, 他 : Rifampinの体内動態. *臨床薬理.* 1982 ; 13 : 403-412.
- 16) 諏訪俊男, 浦野英俊, 児玉智子, 他 : TE-031の体内動態 (第8報). *Chemotherapy.* 1988 ; 36 : 921-931.
- 17) Cohen Y, Perronne C, Truffot-Pernot C, et al. : Activities of WIN-57273, minocycline, clarithromycin, and 14-hydroxy-clarithromycin against *Mycobacterium avium* complex in human macrophages. *Antimicrob Agents Chemother.* 1992 ; 36 : 2104-2107.
- 18) Hardy DJ, Hanson CW, Hensey DM, et al. : Susceptibility of *Campylobacter pylori* to macrolides and fluoroquinolones. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy.* 1988 ; 22 : 631-636.
- 19) Mor N, Heifets L : Inhibition of intracellular growth of *Mycobacterium avium* by one pulsed exposure of infected macrophages to clarithromycin. *Antimicrob Agents Chemother.* 1993 ; 37 : 1380-1382.
- 20) Tessier PR, Kim M-K, Zhou W, et al. : Pharmacodynamic Assessment of Clarithromycin in a Murine Model of Pneumococcal Pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother.* 2002 ; 46 : 1425-1434.

————— Original Article —————

CLINICAL ANALYSIS OF DRUG INTERACTION BETWEEN RIFAMPICIN AND CLARITHROMYCIN WHICH ARE USED FOR TREATING PULMONARY *MYCOBACTERIUM AVIUM* COMPLEX INFECTION

<sup>1</sup>Hisashi TAKI, <sup>2</sup>Kenji OGAWA, <sup>2</sup>Taku NAKAGAWA, <sup>2</sup>Kaori KASHIMA,  
<sup>2</sup>Osamu TARUMI, <sup>2</sup>Yuko SAITOU, <sup>2</sup>Noritaka YAMADA, <sup>2</sup>Masao TANO  
 and <sup>3</sup>Toshiaki NIKAI

**Abstract** [Purpose] We reviewed the interaction between rifampicin (RFP) and clarithromycin (CAM) during treatment of pulmonary *Mycobacterium avium* complex infection.

[Subjects and Methods] The subjects were patients with pulmonary non-tuberculous acid-fast bacillus infection during the period from September 2004 to January 2006 who consented to this study. Drug blood concentrations were compared with the minimum inhibitory concentrations for *M. avium* isolated from sputum and blood levels of CAM were assessed when the time of administration was changed for RFP.

[Results] The blood concentration of CAM showed a marked decrease in all cases (n=6) when administered together with RFP, but there was no significant difference in the blood concentration of 14-R-hydroxy-clarithromycin (M-5), the active metabolite of CAM. However, the total blood concentration of CAM and M-5 showed a significant fall, similar to the blood concentration of CAM alone. When the blood concentration and bacterial MIC were compared for RFP, the blood concentration exceeded five MIC(s) in six samples as did the CAM+M-5 level in four out of six samples. There was no significant difference in the blood concentration of CAM (n=5) when the time of RFP administration was

altered.

[Conclusion] Because the total blood concentration of CAM+M-5 fell markedly by co-administration of RFP, this might have an influence on the antibacterial effect of CAM. In addition, examination of the administration of RFP and CAM at different times showed that the blood concentration of CAM did not increase and the influence of induction of hepatic drug-metabolizing enzymes by RFP could not be avoided.

**Key words** : Pulmonary *Mycobacterium avium* complex infection, Rifampicin, Clarithromycin, Drug interaction, Serum concentration, Minimum inhibitory concentrations

<sup>1</sup>Department of Pharmacy, <sup>2</sup>Department of Pulmonary Medicine, National Hospital Organization (NHO) Higashi Nagoya National Hospital, <sup>3</sup>Department of Microbiology, Faculty of Pharmacy, Meijo University

Correspondence to: Hisashi Taki, Department of Pharmacy, NHO Higashi Nagoya National Hospital, 5-101, Umemorizaka, Meito-ku, Nagoya-shi, Aichi 465-8620 Japan.  
 (E-mail: takih@toumei.hosp.go.jp)