

## 【原著・臨床】

## Sitafloxacin の薬物動態に及ぼすラニチジンの影響

柴 孝 也

東京慈恵会医科大学\*

(平成 19 年 11 月 2 日受付・平成 20 年 1 月 8 日受理)

H<sub>2</sub>受容体拮抗剤(ラニチジン塩酸塩)併用によるニューキノロン系抗菌薬 sitafloxacin (STFX) の薬物動態に及ぼす影響を 8 例の健康成人男性において検討した。試験は休薬期間を 1~2 週間とする 2 期のクロスオーバー法により実施した。その結果, STFX 100 mg 服用後の AUC<sub>0-24h</sub> および C<sub>max</sub> は, ラニチジン塩酸塩の併用によりそれぞれ 8% および 4% 増加した。したがって, STFX の薬物動態に及ぼすラニチジン塩酸塩の影響は少ないことが示唆された。また, STFX 単独投与時およびラニチジン塩酸塩併用時のいずれにおいても臨床上特に問題となる有害事象は認められなかった。

**Key words:** sitafloxacin, H<sub>2</sub> receptor antagonist, ranitidine, pharmacokinetics

Sitafloxacin (STFX) は, 1988 年に創製されたニューキノロン系抗菌薬であり, グラム陽性菌, グラム陰性菌からマイコプラズマ属, クラミジア属に及ぶ幅広い抗菌スペクトルを有している<sup>1)</sup>。また, 従来のニューキノロン系抗菌薬が十分な抗菌力を有していなかった呼吸器感染症の主要原因菌である *Streptococcus pneumoniae*, 複雑性尿路感染症の主要原因菌である *Pseudomonas aeruginosa* および *Enterococcus faecalis* に対して強い抗菌力を示し, また, 嫌気性菌に対しても良好な抗菌力を示す。その強い抗菌力は, DNA ジャイレースおよびトポイソメラーゼ IV の両酵素に対する強い阻害活性によるものであり, 作用は殺菌的である。安全性については, 下痢の発現率が既存のニューキノロン系抗菌薬に比べて高いものの, 同系薬剤で認められている低血糖, QT/QTc 間隔延長および血圧低下などの重大な副作用発現の可能性は小さいことが示唆されている。

一般に, 感染症治療においては, 抗菌薬の投与に加え, 解熱鎮痛薬等が使用されることが多く, 抗菌薬あるいは解熱鎮痛薬による上部消化管の副作用の治療あるいは予防の目的でしばしば制酸剤が併用される。また, 制酸剤を服用している患者に, ニューキノロン系経口抗菌薬を投与する機会も多い。制酸剤のうちアルミニウム, マグネシウム等の金属イオンを含有する薬剤は, ニューキノロン系抗菌薬の経口吸収性を低下させることが報告されていることから<sup>2)</sup>, 臨床においては, これら制酸剤の代わりに H<sub>2</sub>受容体拮抗剤が使用される場合がある。H<sub>2</sub>受容体拮抗剤との併用によるニューキノロン系抗菌薬の薬物動態への影響については, これまでにシプロフロキサシン (CPFX), レボフロキサシン (LVFX), モキシフロキサシン (MFLX) などで検討され<sup>3-5)</sup>, 薬剤により影響の程度が異なっているものの, H<sub>2</sub>受容体拮抗剤(ラニチジン塩酸塩)と

の併用による薬物動態への影響はほとんど認められていない。

そこで, 健康成人男性を対象として STFX の薬物動態に及ぼすラニチジン塩酸塩の影響を検討した。

### I. 対象および方法

#### 1. 使用薬剤

被験薬として第一製薬株式会社(現 第一三共株式会社)より提供された STFX 50 mg 錠を用いた。併用薬としてグラクソ・ウェルカム株式会社(現 グラクソ・スミスクライン株式会社)より提供されたラニチジン塩酸塩(ザンタック® 150 mg 錠)を用いた。

#### 2. 被験者

本試験は, 実施医療機関と治験依頼者との契約締結後, ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則, 薬事法第 14 条第 3 項, 第 80 条の 2 および「医薬品の臨床試験の実施の基準(GCP)に関する省令」(平成 9 年厚生省令第 28 号)に従って実施した。

試験の目的, 試験内容, プライバシーの保護等について十分説明し, 書面にて試験への参加を同意した健康成人男性に対しスクリーニング検査を実施し, 適格と判断された被験者を対象とした。

#### 3. 試験スケジュール

被験者を 1 群 4 例の 2 群に無作為に割り付け, 休薬期間を 1~2 週間とする 2 期のクロスオーバー法にて実施した。投与量は STFX 50 mg 錠を 2 錠, ラニチジン塩酸塩を 1 錠とした。各期に STFX 錠を単独あるいはラニチジン塩酸塩併用下で朝, 空腹時に水 150 mL にて単回経口投与した。

被験者は治験薬投与前 16 時間から投与後 48 時間まで

\*東京都港区西新橋 3-25-8

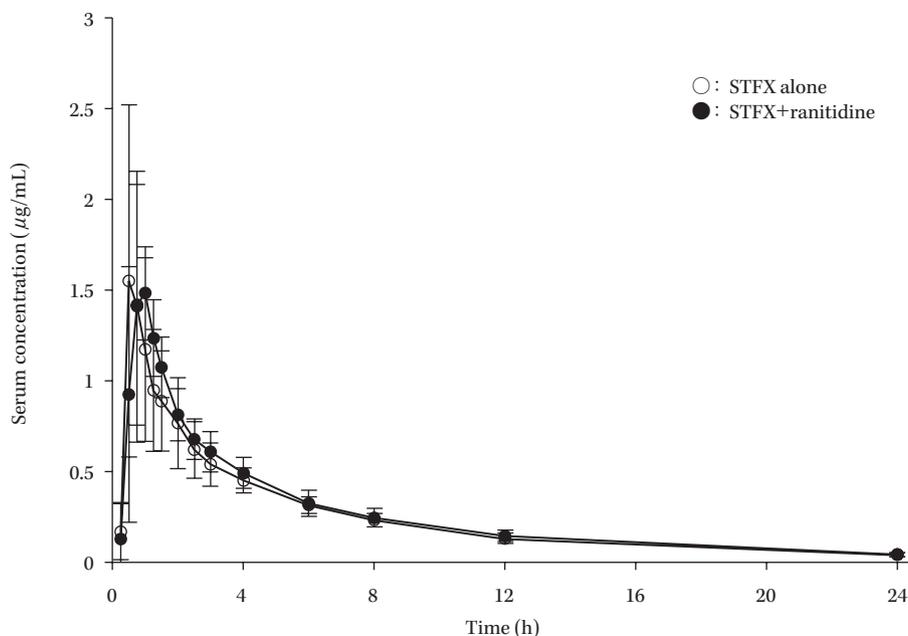


Fig. 1. Serum concentration of STFX after a single 100 mg dose of STFX alone and with concurrent dose of ranitidine (150 mg) in healthy male volunteers. Values are means  $\pm$  standard deviations.

Table 1. STFX pharmacokinetic parameters following oral administration of STFX alone or STFX with ranitidine hydrochloride

Parameter	STFX (n = 8)	STFX + ranitidine hydrochloride (n = 8)
$t_{max}$ (h)	0.94 $\pm$ 0.66	0.91 $\pm$ 0.23
$C_{max}$ ( $\mu$ g/mL)	1.76 $\pm$ 0.72	1.66 $\pm$ 0.35
$AUC_{0-24h}$ ( $\mu$ g $\cdot$ h/mL)	5.98 $\pm$ 1.29	6.41 $\pm$ 1.14
$k_{el}$ ( $h^{-1}$ )	0.11 $\pm$ 0.01	0.11 $\pm$ 0.01
$t_{1/2}$ (h)	6.13 $\pm$ 0.56	6.10 $\pm$ 0.39
$AUC_{\infty}$ ( $\mu$ g $\cdot$ h/mL)	6.33 $\pm$ 1.37	6.77 $\pm$ 1.23
MRT (h)	7.27 $\pm$ 1.16	7.11 $\pm$ 0.71
$Ae_{0-24h}$ (mg)	61.7 $\pm$ 11.4	66.4 $\pm$ 6.5
$Ae_{0-\infty}$ (mg)	65.7 $\pm$ 11.7	70.2 $\pm$ 6.5
$U_{max}$ (mg/h)	15.4 $\pm$ 3.9	16.1 $\pm$ 2.6
Mean $\pm$ SD		

入院とし、投与前12時間から投与後昼食時まで、および投与後12時間から投与後24時間までは絶食とした。STFXの吸収、代謝、排泄への影響および安全性評価への影響を考慮して、牛乳、カフェイン含有飲料およびアルコール飲料は投与2日前から投与後48時間まで、コーラ類およびグレープフルーツは投与前15時間から投与後24時間まで摂取を禁止した。また、投与前10時間から投与後4時間および理学的検査実施前1時間から検査終了時までには禁煙とした。

各被験者には投与前、投与後24時間、退院時および事

Table 2. Ratio of STFX pharmacokinetic parameters following oral administration of STFX alone or STFX with ranitidine hydrochloride

Parameter	n	STFX + ranitidine hydrochloride <sup>a)</sup>
$AUC_{0-24h}$	8	1.08 (0.89, 1.31)
$C_{max}$	8	1.04 (0.67, 1.62)

<sup>a)</sup>(STFX + ranitidine hydrochloride)/STFX ratio, 95% confidence interval

後検査時に理学的検査として体温、血圧、脈拍数を測定し、心電図検査を実施した。また、入院時、投与前、投与後24時間および事後検査時に臨床検査として血液学検査、生化学検査および尿検査を実施した。さらに安全性を確保するため、各期の投与後7日に事後検査を行い、臨床的な異常が認められた場合は、当該症状が消失あるいは軽快するまで、または当該検査値が基準範囲内に復する、あるいは明らかな改善が認められるまで追跡調査を実施した。

#### 4. 試料の採取および分析方法

STFX投与前、投与後15、30、45分、1、1.25、1.5、2、2.5、3、4、6、8、12および24時間に採血を行い、遠心分離により血清として1 mL以上を採取し、濃度測定時まで $-20^{\circ}\text{C}$ 以下で凍結保存した。また、投与前12~0、投与後0~2、2~4、4~8、8~12、12~24、24~48時間に蓄尿を行い、全容量を測定後、5 mLを分取し、濃度測定時まで $-20^{\circ}\text{C}$ で凍結保存した。

血清中および尿中のSTFX濃度は、株式会社三菱化学ビーシーエル(現三菱化学メディエンス株式会社)にお

Table 3. Adverse events on STFX pharmacokinetics in coadministration of STFX with ranitidine hydrochloride

Drug	STFX		STFX + ranitidine hydrochloride	
Subjects	8		8	
Cases with AEs (%)	4 (50.0)		3 (37.5)	
95% confidence interval (%)	(15.4, 84.6)		(4.0, 71.0)	
Number of AEs	6		5	
System Organ Class <sup>a)</sup>	cases with AEs (%)	no. of AEs	cases with AEs (%)	no. of AEs
Preferred Terms <sup>a)</sup>				
Nervous system disorders	0	0	1 (12.5)	1
Headache	0	0	1 (12.5)	1
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	1 (12.5)	2	1 (12.5)	1
Epistaxis	0	0	1 (12.5)	1
Pharyngolaryngeal pain	1 (12.5)	1	0	0
Pharyngeal erythema	1 (12.5)	1	0	0
Gastrointestinal disorders	3 (37.5)	3	3 (37.5)	3
Abdominal pain upper	0	0	1 (12.5)	1
Diarrhoea	3 (37.5)	3	2 (25.0)	2
Investigations	1 (12.5)	1	0	0
Blood bilirubin increased	1 (12.5)	1	0	0

<sup>a)</sup> MedDRA/J V.9.0

いて HPLC 法<sup>6)</sup>にて測定した。

## 5. 統計解析

AUC<sub>0-24h</sub>を主解析パラメータ, C<sub>max</sub>を副解析パラメータとした。また, t<sub>max</sub>, AUC<sub>0-∞</sub>, 体内滞留時間(MRT), 消失速度定数(k<sub>el</sub>), t<sub>1/2</sub>(β), 24時間までの累積尿中排泄量(Ae<sub>0-24h</sub>), 最大尿中排泄速度(U<sub>max</sub>)および無限大時間までの累積尿中排泄量(Ae<sub>0-∞</sub>)を参考として算出した。薬物動態パラメータのうち, C<sub>max</sub>とt<sub>max</sub>は実測値を採用し, AUC<sub>0-24h</sub>は検出限界未満の値を濃度0とみなし, 台形法により求めた。また, STFX 単独投与時およびラニチジン塩酸塩併用時について算出した AUC<sub>0-24h</sub>およびC<sub>max</sub>の常用対数変換値を用い, クロスオーバーデザインに対する分散分析で薬剤群間の比較を行い, その平均値の差について点推定値および95%信頼区間を算出した。なお, 安全性の用語については, MedDRA/J V.9.0を用いてコーディングした。

## II. 結 果

### 1. 被験者の内訳

スクリーニング検査を受けた17例のうち15例が治験実施計画書の被験者の選択基準および除外基準に適合した。そのなかから, 治験担当医師が8例の被験者を選定した。4例ずつ無作為に2群に割り付けを行い, 全被験者が試験をスケジュールどおりに完了した。

### 2. 血清中濃度

STFX 100 mgの単独投与時およびラニチジン塩酸塩併用時の薬物動態を Table 1 および Fig. 1 に示した。また, 単独投与時に対する併用時の薬物動態パラメータの平均値の比を Table 2 に示した。STFX の AUC<sub>0-24h</sub> およ

びC<sub>max</sub>は, 単独投与時に比べラニチジン塩酸塩併用時にはそれぞれ8% および4% 増加した。

### 3. 尿中排泄

Ae<sub>0-24h</sub>, U<sub>max</sub> および Ae<sub>0-∞</sub>の平均は STFX 100 mg の単独投与時では 61.7 mg, 15.4 mg/hr, 65.7 mg, ラニチジン塩酸塩併用時では, 66.4 mg, 16.1 mg/hr, 70.2 mg であった。

### 4. 安全性

#### 1) 有害事象

有害事象発現状況を Table 3 に示した。有害事象は STFX 単独投与時では 8 例中 4 例 (50.0%) に 6 件, ラニチジン塩酸塩併用時では 8 例中 3 例 (37.5%) に 5 件認められた。STFX 単独投与時の有害事象は, 下痢 3 件, 咽喉頭疼痛, 咽頭紅斑, 血中ビリルビン増加が各 1 件であった。ラニチジン塩酸塩併用時の有害事象は, 下痢 2 件, 頭痛, 鼻出血, 上腹部痛が各 1 件であった。また, いずれの事象も軽度であり, 重度および中等度の有害事象は認められなかった。

#### 2) 副作用

副作用は STFX 単回投与時では 8 例中 1 例 (12.5%) に 1 件, ラニチジン塩酸塩併用時では 8 例中 1 例 (12.5%) に 2 件認められた。STFX 単独投与時の副作用は, 下痢 1 件であった。ラニチジン塩酸塩併用時の副作用は, 頭痛, 下痢が各 1 件であった。

## III. 考 察

ニューキノロン系抗菌薬は, 金属イオン含有製剤と併用投与するとキレートを形成し経口吸収が抑制される。そのため, 金属イオンを含有する制酸剤の代わりに H<sub>2</sub>

受容体拮抗剤が使用される場合がある。H<sub>2</sub>受容体拮抗剤との併用によるニューキノロン系抗菌薬の薬物動態への影響については、薬剤により影響の程度が異なる。ラニチジン塩酸塩投与後2時間でのCPFX投与においてC<sub>max</sub>は2%上昇し、AUC<sub>0-∞</sub>は15%低下した<sup>3)</sup>。LVFXはラニチジン塩酸塩と同時に投与することにより検討され、C<sub>max</sub>は5%上昇し、AUC<sub>0-∞</sub>は4%低下した<sup>4)</sup>。また、MFLXはラニチジン塩酸塩を3日間連続投与後の翌朝に同時投与することにより検討され、C<sub>max</sub>は8%、AUC<sub>0-∞</sub>は3%上昇した<sup>5)</sup>。これら3薬剤については薬物動態への影響はほとんど認められなかった。

今回、ラニチジン塩酸塩との同時併用により、STFXのAUC<sub>0-24h</sub>およびC<sub>max</sub>は、それぞれSTFX単独投与時と比べて8%および4%上昇し、尿中排泄量Ae<sub>0-24h</sub>は61.7 mgから66.4 mgに若干増加したものの、STFXの薬物動態に及ぼすラニチジン塩酸塩の影響は少ないことが示唆された。しかし、ラニチジン塩酸塩投与後、胃内pHが3以上になるまでには約4時間要することから<sup>7)</sup>、同時併用により、pHが十分に上昇する前にSTFXが吸収されていたと推察できる。一方、呼吸器感染症患者を対象とし、Population Pharmacokinetics法を用いて患者ごとのAUC<sub>0-24h</sub>およびC<sub>max</sub>などのパラメータを算出した試験において、STFXとプロトンポンプ阻害薬あるいはH<sub>2</sub>受容体拮抗剤を併用した患者群と併用していない患者群ではAUC<sub>0-24h</sub>、C<sub>max</sub>いずれも同程度の値を示した。継続して併用した患者では、併用していない患者に比べ胃内pHは上昇していたと考えられるが、これらのパラメータが同程度の値を示したことから、胃内pHの上昇は

STFXの吸収性にほとんど影響しないと考える。

#### 文 献

- 1) Sato K, Hoshino K, Tanaka M, Hayakawa I, Osada Y: Antimicrobial activity of DU-6859, a new potent fluoroquinolone, against clinical isolates. *Antimicrob Agents Chemother* 1992; 36: 1491-8
- 2) Sadowski D C: Drug interactions with antacids. Mechanisms and clinical significance. *Drug Saf* 1994; 11: 395-407
- 3) Nix D E, Watson W A, Lener M E, Frost R W, Krol G, Goldstein H, et al: Effects of aluminum and magnesium antacids and ranitidine on the absorption of ciprofloxacin. *Clin Pharmacol Ther* 1989; 46: 700-5
- 4) Shiba K, Sakai O, Shimada J, Okazaki O, Aoki H, Hokusui H: Effects of antacids, ferrous sulfate, and ranitidine on absorption of DR-3355 in humans. *Antimicrob Agents Chemother* 1992; 36: 2270-4
- 5) 新薬の承認に関する情報[database on the Internet]. 東京: 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構; 2000— [cited 2007 Sep 14]. 平成17年10月承認分(部会審議品目); アベロックス錠 400 mg 申請資料概要. Available from: <http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/g0510.html>
- 6) Aoki H, Ohshima Y, Tanaka M, Okazaki O, Hokusui H: High-performance liquid chromatographic determination of the new quinolone antibacterial agent DU-6859a in human serum and urine using solid-phase extraction with photolysis-fluorescence detection. *J Chromatogr* 1994; 660: 365-74
- 7) 原 久人, 原田一道, 久保光司, 結城正光, 奥山修児, 横田欽一, 他: 24時間胃内pHモニタリングによるranitidine 75 mgの胃酸分泌抑制効果の検討—Ranitidine 75 mg 2回投与法と150 mg 1回投与法の二重盲検法による比較—. *診療と新薬* 1993; 30: 687-92

## Effect of ranitidine on sitafloxacin absorption

Kohya Shiba

Jikei University School of Medicine, 3-25-8 Nishi-shinbashi, Minato-ku, Tokyo, Japan

The effect of the H<sub>2</sub> receptor antagonist (ranitidine hydrochloride) on pharmacokinetics of the fluoroquinolone sitafloxacin (STFX) was studied in 8 healthy adult male volunteers in a two-period crossover trial. AUC<sub>0-24h</sub> increased by 8% and C<sub>max</sub> by 4%, suggesting that ranitidine hydrochloride affected STFX pharmacokinetics negligibly, if at all.