

健康成人における theophylline 血漿中濃度に及ぼす lascufloxacin の影響

二木 芳人¹⁾・三邊 武彦²⁾・肥田 典子²⁾・間仁田 茂³⁾・内田 直樹²⁾

¹⁾ 昭和大学医学部内科学講座臨床感染症学部門*

²⁾ 同 薬理学講座臨床薬理学部門

³⁾ 杏林製薬株式会社わたらせ創薬センター

受付日：2019年10月30日 受理日：2020年5月14日

新規のキノロン系抗菌薬 lascufloxacin (LSFX) の併用が、経口投与後の theophylline 血漿中濃度に及ぼす影響を、健康成人男性被験者 6 例を対象として検討した。試験では、1 日目から 4 日目まで theophylline 200 mg を単独で 1 日 2 回、次いで 5 日目から 11 日目までこれに LSFX 150 mg 1 日 1 回を併用してそれぞれ反復経口投与した。4 日目、8 日目（併用 4 日目）および 11 日目（併用 7 日目）の theophylline 血漿中濃度を薬物動態解析して、LSFX 併用による theophylline 血漿中濃度の変化を評価した。

4 日目、8 日目および 11 日目における theophylline の平均血漿中濃度は、それぞれ投与後 10 時間まで 8.32~8.98 $\mu\text{g/mL}$ 、8.96~9.95 $\mu\text{g/mL}$ および 9.61~10.5 $\mu\text{g/mL}$ を推移した。また、薬物動態パラメータの平均値はそれぞれ、 C_{max} が 9.46、10.3 および 10.8 $\mu\text{g/mL}$ 、 AUC_{0-10} が 87.1、95.8 および 101 $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ で、 t_{max} はいずれも 4~5 時間の範囲にあった。Theophylline の平均血漿中濃度は 8 日目および 11 日目のほうが 4 日目に比べて高く、8 日目と 11 日目では 11 日目のほうがやや高値を示した。両薬剤の併用により、11 日目における theophylline の平均血漿中濃度は 4 日目に比べて C_{max} で 14%、 AUC_{0-10} では 16% 増加した。被験者別では、11 日目において 4 例の被験者で C_{max} が 9~56%、 AUC_{0-10} が 12~55% 増加し、2 例の被験者で theophylline 血漿中濃度の変化は認められなかった。本試験の LSFX 併用時に認められた有害事象は、好中球数減少の 1 件のみであり、重症度は軽度であった。

以上の結果から、両薬剤を併用する場合 LSFX の投与量調整は不要であるが、その使用にあたっては theophylline の血中濃度モニタリングを適切に行うなど、安全性に十分留意すべきと考えられた。

Key words: lascufloxacin, theophylline, drug-drug interaction

はじめに

Lascufloxacin (LSFX) は、杏林製薬により開発された新規のキノロン系抗菌薬である。本剤は、薬剤耐性株を含むグラム陽性菌に強力な抗菌活性を示すことを特徴とし、*Streptococcus pneumoniae*、*Haemophilus influenzae*、*Mycoplasma pneumoniae* などに代表される呼吸器感染症由来の各種原因微生物を広くカバーする¹⁾ことから、呼吸器・耳鼻科感

染症を適応とする経口剤（75 mg 1 日 1 回投与）に加えて、呼吸器感染症に特化した注射剤（初日 300 mg、以降 150 mg 1 日 1 回投与）の開発が進められている。

Theophylline は気管支拡張、肺血管拡張などの作用を有し、気管支喘息、喘息性（様）気管支炎、慢性気管支炎、肺気腫の治療に有効な薬剤である²⁾。臨床の場では、これらの病態で併発した細菌感染症治療のため、theophylline とともにキノロン系抗菌

*東京都品川区旗の台 1-5-8

薬が併用されることも多い。しかし、theophylline は血中濃度の有効域が狭く、個体間差もみられるうえ、有効域を超えた血中濃度の上昇に伴いしばしば副作用を発現する³⁾。Wijnandsら⁴⁻⁶⁾は、キノロン系抗菌薬の一つである enoxacin (ENX) を theophylline と併用した患者で副作用が発現し、その原因が ENX による theophylline の代謝阻害に伴う、theophylline 血中濃度の上昇にあることを見出した。Theophylline は体内で主に 1,3-dimethyluric acid, 3-methylxanthine, 1-methylxanthine へと代謝された後、尿中へと排泄される^{7,8)}。その代謝には cytochrome P-450 (CYP) 1A2 が関与し、一部に CYP3A4 や CYP2E1 も関与するとされる⁹⁾。これまで ENX を含むキノロン系抗菌薬と theophylline の薬物相互作用は、一般にはキノロン系抗菌薬による代謝酵素の阻害が原因であるとされている¹⁰⁾。

新規のキノロン系抗菌薬を開発するにあたり、臨床において theophylline との薬物相互作用の程度を評価し、その結果を市販後の使用法に反映させることは重要である。これまで報告されたわれわれのグループの成績によれば、初期のキノロン系抗菌薬である pipemidic acid¹¹⁾ や ENX^{11,12)} は、theophylline との併用により臨床で大きな問題となる、平均で 70~80% の theophylline 血中濃度の上昇を示し、ciprofloxacin (CPFX)¹³⁾、tosufloxacin¹⁴⁾、garenoxacin (GRNX)¹⁵⁾ などでも平均で 20~30% 程度の上昇が認められた。一方、norfloxacin^{11,16)} や levofloxacin¹⁷⁾、siftafloxacin (STFX)¹⁸⁾、pazufloxacin¹⁹⁾ などでは影響が少ないとされ、薬剤ごとに血中濃度の上昇の程度に相違がみられている。

LSFX は、ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験において CYP1A2 に対する阻害作用は弱いことが確認された²⁰⁾。しかし、同様に CYP1A2 に対する阻害作用は弱いとされた GRNX でも theophylline 血中濃度の上昇が報告されている¹⁵⁾。そこで今回、われわれは、LSFX の theophylline 血漿中濃度に及ぼす影響を、健康成人男性被験者 6 例を対象とした臨床試験で検討した。

本試験は、昭和大学附属烏山病院臨床試験審査委員会の審査を受け承認された後、ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則および GCP ガイドラインに準拠して実施した (臨床試験登録先: 日本医薬情報センター, 登録番号: JapicCTI-142561)。

1. 対象と方法

本試験は、2014 年 8 月から 2014 年 9 月まで、昭和大学附属烏山病院臨床薬理研究所にて実施した。

1. 対象

同意取得時の年齢が 20 歳以上 40 歳以下、体格指数 (body mass index) が 18.5 kg/m² 以上 25.0 kg/m² 未満で、スクリーニング時および入院時に実施する調査、観察および検査 (臨床検査, 12 誘導心電図検査等) の結果、治験責任医師等により健康であると判断された日本人健康成人男性を被験者とした。試験期間中、被験者に対し、薬剤の初回投与開始 3 カ月前から事後検査の終了まで喫煙を禁止した。また、薬剤の初回投与 3 日前から事後検査の終了まで、グレープフルーツ (果実・飲料)、セント・ジョーンズ・ワート (セイヨウオトギリソウ)、アルコール、キササンチン誘導体 (カフェインなど) を含む飲料の摂取を禁止した。被験者からは、事前に書面により試験参加の同意を得た。

2. 薬剤および投与量

薬剤として、theophylline 徐放性製剤であるテオドール錠 200 mg[®] (田辺三菱製薬株式会社)、ならびに 1 錠中に lascufloxacin 25 mg を含む錠剤 (杏林製薬株式会社) を使用した。Theophylline は臨床常用量である 200 mg (1 錠) を 1 日 2 回²⁾ 投与した。また、LSFX は経口剤の臨床用量と考えられる 75 mg の倍量で、注射剤の 1 日用量として想定される 150 mg (25 mg 錠を 6 錠) を 1 日 1 回投与した。

3. 試験デザインおよび試験スケジュール

本試験は非盲検、非対照の上乗せ試験²¹⁾として実施した。試験スケジュールを Fig. 1 に示す。

まず 1 日目から 4 日目まで theophylline 200 mg を単独で 1 日 2 回反復経口投与し (コントロール)、次いで 5 日目から 11 日目まで theophylline 200 mg の 1 日 2 回の反復経口投与 (11 日目は朝 1 回のみ投与) に加え、LSFX 150 mg を毎朝 1 日 1 回併用経口投与した。Theophylline 徐放性製剤を 1 日 2 回反復投与した時、6 回程度 (3 日間) の投与で血漿中濃度は定常状態に達するとされている²²⁾。また、LSFX を 1 日 1 回反復投与した時、血漿中濃度は 7 日間ではほぼ定常状態に達する²³⁾。このため、theophylline 血漿中濃度の測定は単独投与時で 4 日目に、両薬剤の併用投与時では、LSFX 併用投与後 4 日目および 7 日目にそれぞれ相当する、theophylline の初

| Day | | -1 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 17-19 |
|--------------------------------|---------------|----|----|----|----|----|----|----|---------|----------|----|----|---------|----------|----------|-------|
| Drug administration | Theophylline | | ●● | ●● | ●● | ●● | ●● | ●● | ●● | ●● | ●● | ●● | ● | | | |
| | Lascufloxacin | | | | | | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | | | |
| Blood collection | Theophylline | | | | | ● | | | | ● | | | ← 0 h → | ← 48 h → | | |
| | Lascufloxacin | | | | | | | | ← 0 h → | ← 24 h → | | | ← 0 h → | ← 24 h → | ← 48 h → | |
| Diagnosis, vital signs and ECG | | ● | ● | | | ● | ● | | | ● | | | | | ● | ● |
| Laboratory tests | | ● | | | | ● | | | | ● | | | ● | | ● | ● |

| Time after administration (h) | | 0 | 0.5 | 1 | 2 | 3 | 4 | 6 | 8 | 10 | 24 | 48 |
|-------------------------------|---------------|------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|------|------|
| Time | | 9:00 | 10:00 | 11:00 | 12:00 | 13:00 | 15:00 | 17:00 | 19:00 | 21:00 | 9:00 | 9:00 |
| Day 4 | Theophylline | ● | | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | | |
| Day 8 | Theophylline | ● | | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | | |
| | Lascufloxacin | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | |
| Day 11 | Theophylline | ● | | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | | ● |
| | Lascufloxacin | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● |

Fig. 1. Schedule for drug administration and blood collection

回投与から8日目および11日目の2回で実施することとした。薬剤の吸収性を一定とするため、採血を実施した4日目、8日目および11日目は空腹時に投薬し、投与4時間後まで絶食、1時間後まで絶水とした。4日目、8日目（併用4日目）の投与前、投与後0.5、1、2、3、4、6、8、10および24時間（0.5および24時間はLSFXのみ）、ならびに11日目（併用7日目）の投与前、投与後0.5、1、2、3、4、6、8、10、24および48時間（0.5および24時間はLSFX測定用のみ）にそれぞれ採血し、血液を遠心分離して血漿を得た。

4. 血漿中 theophylline および LSFX 濃度の測定

4日目、8日目および11日目の投与後に採取した血漿について、theophylline の濃度を株式会社東レリサーチセンターにて測定した。検体を除タンパク法により前処理し、高速液体クロマトグラフ・タンデムマススペクトロメトリー法により分離、検出して濃度を算出した。また、8日目および11日目の投与後に採取された血漿について、LSFX の濃度を株式会社 JCL バイオアッセイ西脇ラボ（現 シミックファーマサイエンス株式会社 Bioanalysis 事業部）にて高速液体クロマトグラフ法²⁴⁾により測定した。

5. 薬物動態の解析

被験者ごとに、4日目、8日目および11日目の theophylline の血漿中濃度をノンコンパートメント法

により解析し、 C_{max} 、 t_{max} および AUC_{0-10} を求めた。また、8日目および11日目の血漿中 LSFX 濃度をノンコンパートメント法により解析し、 C_{max} 、 t_{max} および AUC_{0-24} を求めた。薬物動態解析には Phoenix[®] WinNonlin[®] ver.6.3 (Pharsight Corporation, 現 Certara) を使用した。4日目の theophylline 単独投与時に対する、8日目および11日目における LSFX 併用時の theophylline の C_{max} および AUC_{0-10} の変化を幾何平均比の90%信頼区間法により評価した。幾何平均比の90%信頼区間が0.8~1.25の範囲にある時、両薬剤間の薬物動態学的な相互作用はないと判断した²¹⁾。

6. 安全性の評価

試験実施期間中をとおして、自覚症状・他覚所見、臨床検査、バイタルサイン（血圧、脈拍数、体温）および12誘導心電図検査を実施する（Fig. 1）とともに、治験責任医師等が有害事象およびその因果関係を評価した。

II. 結果

1. 対象

被験者背景を Table 1 に示す。被験者の年齢は 25.7 歳 ± 6.8 歳、身長は 170.05 ± 4.46 cm、体重は 62.35 ± 4.91 kg であった（以上、平均値 ± 標準偏差）。

2. 血漿中 theophylline 濃度

6例の被験者すべてにおいて、スケジュールに従

Table 1. Background of subjects

| Subject no. | Age (years) | Height (cm) | Weight (kg) | Body mass index (kg/m ²) |
|-------------|-------------|-------------|-------------|--------------------------------------|
| 1 | 38 | 167.6 | 66.5 | 23.7 |
| 2 | 26 | 168.0 | 64.9 | 23.0 |
| 3 | 28 | 168.9 | 55.7 | 19.5 |
| 4 | 21 | 165.0 | 57.8 | 21.2 |
| 5 | 21 | 173.8 | 67.9 | 22.5 |
| 6 | 20 | 177.0 | 61.3 | 19.6 |
| Mean ± SD | 25.7 ± 7 | 170.05 ± 4 | 62.35 ± 5 | 21.58 ± 2 |

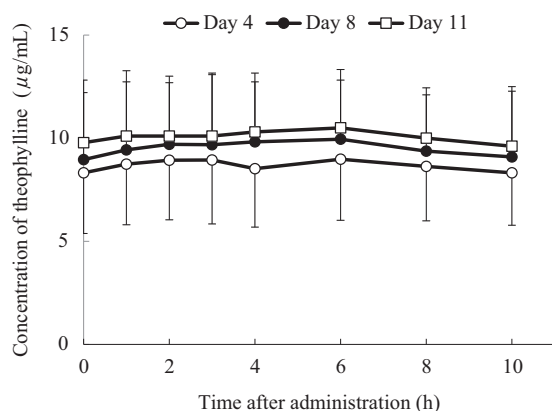


Fig. 2. Mean concentrations of theophylline in plasma after multiple oral administration of 200 mg of theophylline twice daily alone (Day 4) and with 150 mg of lascufloxacin once daily (Day 8 and 11) in healthy subjects

Each point represents the mean and standard deviation of six subjects.

い薬剤の投与と採血を実施した。

4日目(theophylline 単独投与), 8日目(theophylline と LSFX 併用投与4日目) および 11日目(同併用投与7日目)における theophylline の平均血漿中濃度推移を Fig. 2 に, 薬物動態パラメータを Table 2 にそれぞれ示す。4日目, 8日目および 11日目における theophylline の平均血漿中濃度は, それぞれ投与後 10 時間まで 8.32~8.98 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 8.96~9.95 $\mu\text{g}/\text{mL}$ および 9.61~10.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ を推移した。また, 薬物動態パラメータの平均値はそれぞれ, C_{max} が 9.46, 10.3 および 10.8 $\mu\text{g}/\text{mL}$, AUC_{0-10} が 87.1, 95.8 および 101 $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$ で, t_{max} はいずれも 4~5 時間の範囲にあった。8日目および 11日目における theophylline の血漿中濃度は 4日目に比べ高く, 8日目と 11日目では 11日目のほうがやや高値を示した。13日目朝(11日目投与後 48 時間)の theophylline 平均血漿中濃度は 1.28 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であり, theo-

phylline は最終投与後に血漿中から速やかに消失した。

4日目の theophylline 単独投与時に対する LSFX 併用投与時における theophylline の C_{max} および AUC_{0-10} の幾何平均比 (90% 信頼区間) は, 8日目でそれぞれ 1.09 (0.94~1.28) および 1.10 (0.95~1.28) であった。また, 11日目では, それぞれ 1.17 (1.01~1.35) および 1.18 (1.02~1.37) であった。幾何平均比の 90% 信頼区間がいずれも 0.8~1.25 の範囲を超えたことから, 8日目, 11日目ともに, 両薬剤間の薬物動態学的な相互作用はないと判断するにはいたらなかった。11日目における theophylline 血漿中濃度の幾何平均値の増加は, C_{max} で 14%, AUC_{0-10} では 16% であった。

Theophylline 単独投与時に対する LSFX 併用投与時の theophylline 血漿中濃度の変化を被験者別で見ると, 8日目において 2 例の被験者で C_{max} が 23% および 52%, AUC_{0-10} が 27% および 48% 増加した。また, 11日目において 4 例の被験者で, C_{max} が 9~56%, AUC_{0-10} が 12~55% 増加した。特に, 6 例中 1 例で血漿中濃度の増加が顕著であった。一方, 8日目では 4 例, 11日目では 2 例の被験者で theophylline 血漿中濃度の変化は認められなかった。

3. 血漿中 LSFX 濃度

8日目および 11日目における LSFX の平均血漿中濃度推移を Fig. 3 に, その薬物動態パラメータを Table 3 に示す。8日目および 11日目における LSFX の C_{max} はそれぞれ 2.17 および 2.29 $\mu\text{g}/\text{mL}$, AUC_{0-24} はそれぞれ 31.4 および 36.6 $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$ であった。 C_{max} は 8日目と 11日目ではほぼ同様であったが, AUC_{0-24} は 8日目より 11日目でやや高値を示した。

4. 安全性

本試験では 6 例中 1 例に 2 件の有害事象が発現し

Table 2. Pharmacokinetic parameters of theophylline after multiple oral administration of 200 mg of theophylline twice daily alone (Day 4) and with 150 mg of lascufloxacin once daily (Day 8 and 11) in six healthy subjects

| Day | Subject no. | Pharmacokinetic parameter | | | | |
|-----|-------------|---------------------------|--------------------------|--------------------------------------|-------------------------------|---|
| | | t _{max} (h) | C _{max} (μg/mL) | Percent change in C _{max} * | AUC ₀₋₁₀ (μg·h/mL) | Percent change in AUC ₀₋₁₀ * |
| 4 | 1 | 2.00 | 6.71 | | 62.5 | |
| | 2 | 6.00 | 11.0 | | 104 | |
| | 3 | 8.00 | 5.07 | | 43.6 | |
| | 4 | 6.00 | 10.0 | | 92.3 | |
| | 5 | 6.00 | 12.2 | | 114 | |
| | 6 | 2.00 | 11.8 | | 107 | |
| | Mean ± SD | 5.00 ± 2.45 | 9.46 ± 2.91 | | 87.1 ± 27.9 | |
| 8 | 1 | 6.00 | 10.2 | 52 | 92.7 | 48 |
| | 2 | 2.00 | 10.3 | -6 | 96.9 | -6 |
| | 3 | 6.00 | 4.98 | -2 | 44.8 | 3 |
| | 4 | 4.00 | 10.2 | 2 | 92.5 | 0 |
| | 5 | 4.00 | 11.8 | -3 | 112 | -1 |
| | 6 | 3.00 | 14.5 | 23 | 135 | 27 |
| | Mean ± SD | 4.17 ± 1.60 | 10.3 ± 3.11 | | 95.8 ± 29.8 | |
| 11 | 1 | 6.00 | 10.5 | 56 | 96.6 | 55 |
| | 2 | 2.00 | 11.0 | 0 | 104 | 0 |
| | 3 | 8.00 | 6.21 | 22 | 54.2 | 24 |
| | 4 | 6.00 | 10.9 | 9 | 103 | 11 |
| | 5 | 3.00 | 11.8 | -3 | 109 | -4 |
| | 6 | 1.00 | 14.6 | 24 | 142 | 33 |
| | Mean ± SD | 4.33 ± 2.73 | 10.8 ± 2.71 | | 101 ± 28.0 | |

*Percent changes from the value on Day 4 (control)

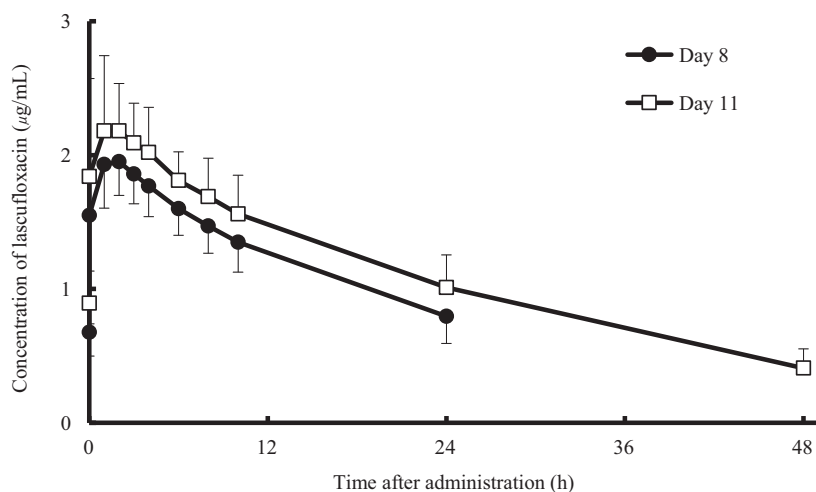


Fig. 3. Mean concentrations of lascufloxacin in plasma after multiple oral administration of 150 mg of lascufloxacin once daily with 200 mg of theophylline twice daily in healthy subjects
Each point represents the mean and standard deviation of six subjects.

た。その内訳は、同一被験者で発現した、theophylline 単独投与時の尿中ブドウ糖陽性、LSFX 併用投与時の好中球数減少の各 1 件であった。これらの事

象はいずれも軽度であり、処置を必要とすることなく回復した。いずれの有害事象も投与薬剤との因果関係はあるかもしれないと治験責任医師は判断した。

Table 3. Pharmacokinetic parameters of lascufloxacin after multiple oral administration of 150 mg of lascufloxacin once daily with 200 mg of theophylline twice daily in six healthy subjects

| Day | Subject no. | Pharmacokinetic parameter | | |
|-----|-------------|---------------------------|--------------------------|-------------------------------|
| | | t _{max} (h) | C _{max} (μg/mL) | AUC ₀₋₂₄ (μg•h/mL) |
| 8 | 1 | 2.00 | 1.71 | 26.2 |
| | 2 | 0.500 | 3.04 | 36.6 |
| | 3 | 1.00 | 1.80 | 24.1 |
| | 4 | 2.00 | 2.02 | 33.7 |
| | 5 | 2.00 | 2.33 | 35.2 |
| | 6 | 1.00 | 2.14 | 32.3 |
| | Mean ± SD | 1.42 ± 0.665 | 2.17 ± 0.480 | 31.4 ± 5.06 |
| 11 | 1 | 2.00 | 1.97 | 31.2 |
| | 2 | 1.00 | 2.55 | 39.3 |
| | 3 | 2.00 | 1.75 | 26.4 |
| | 4 | 4.00 | 2.28 | 40.0 |
| | 5 | 1.00 | 3.01 | 45.8 |
| | 6 | 1.00 | 2.16 | 36.9 |
| | Mean ± SD | 1.83 ± 1.17 | 2.29 ± 0.447 | 36.6 ± 6.88 |

Table 4. Influence of quinolones on pharmacokinetic parameters of theophylline in healthy subjects

| Group ^a | Quinolone | Daily dose of quinolone (mg) | Percent Increase in theophylline parameter ^b | | Incidence of side effect (%) ^b |
|--------------------|----------------|------------------------------|---|---------------------|---|
| | | | C _{max} | AUC ₀₋₁₀ | |
| I | Pipemidic acid | 1,500 | 71 ^e | 79 ^e | 20 |
| | Enoxacin | 600 | 74 ^d | 84 ^e | 40 |
| II | Pefloxacin | 400 | 17 ^d | 19 ^d | 0 |
| | Ciprofloxacin | 600 | 17 ^d | 22 ^e | 0 |
| | Tosufloxacin | 450 | 23 ^d | 24 ^d | 0 |
| | Grepafloxacin | 200 | 28 ^e | 33 ^e | 20 |
| | Garenoxacin | 400 | 18 ^e | 19 ^e | 22.2 |
| | Lascufloxacin | 150 | 14 ^f | 16 ^f | 14.3 (1/6) ^c |
| III | Norfloxacin | 600 | 4 | 4 | 0 |
| | Ofloxacin | 600 | 9 | 11 | 0 |
| | Lomefloxacin | 600 | -8 | -13 | 0 |
| | Fleroxacin | 400 | -4 | -2 | 0 |
| | Sparfloxacin | 300 | 0 | 0 | 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 | |

^aPercent increase in theophylline C_{max} or AUC compared with the value of theophylline alone (control): ≥40% in Group I; 15% to 39% in Group II; ≤14% and not significantly different from control in Group III

^bThe values were cited from the reference 17 except those of lascufloxacin.

^cNeutropenia occurred in one subject.

^dSignificantly different from the value of theophylline alone (P<0.05)

^eSignificantly different from the value of theophylline alone (P<0.01)

^fNot equal to the value of theophylline alone analysed by 90% confidential interval method

重篤な有害事象および試験の中止にいたった有害事象は発現しなかった。また、自覚症状・他覚所見、臨床検査、バイタルサインおよび12誘導心電図検

査に関して、臨床上問題となる兆候や重要な異常変動は認められなかった。

III. 考察

新規のキノロン系抗菌薬 LSFX の併用が経口投与後の theophylline 血漿中濃度に及ぼす影響を、6例の健康成人男性被験者を対象として検討した。Theophylline 200 mg を単独で1日2回反復経口投与した4日目の血漿中 theophylline の C_{max} 、 AUC_{0-10} に比べ、LSFX 併用時の8日目および11日目では、それぞれ C_{max} が9% および14%、 AUC_{0-10} が10% および16% 増加した。Theophylline 単独投与時に対する、LSFX 併用投与時における theophylline の C_{max} および AUC_{0-10} の幾何平均比の90% 信頼区間はいずれも0.8~1.25の範囲を超え、両薬剤間の薬物動態学的な相互作用はないと判断するにはいたらなかった。

われわれのグループでは、これまで theophylline と各種キノロン系抗菌薬との臨床における薬物相互作用を同様の試験デザインで評価し、薬剤ごとの相互作用の程度を3群に分類している¹⁶⁾。すなわち、併用5日目(一部の薬剤では7日目)において、theophylline 血中濃度の C_{max} または AUC がコントロール値より40%以上有意に上昇し、副作用発現の可能性がきわめて高いと考えられるものをI群とした。また、同条件で C_{max} または AUC が15~39%の範囲で有意に上昇し、患者条件などにより副作用出現の可能性があると考えられるものをII群とした。さらに、同条件で C_{max} および AUC の上昇率が14%以下でコントロール値と有意差なく、theophylline との相互作用がないと考えられるものをIII群とした¹⁶⁾ (Table 4)。今回、LSFX の血漿中濃度が定常状態に達すると考えられる、11日目(併用7日目)における theophylline 血漿中濃度の増加は、 C_{max} で14%、 AUC_{0-24} では16%であった。われわれの分類によれば、LSFX はII群に分類され、安全性に留意すれば通常の用法用量で両薬剤の使用は可能と考えられた。

被験者別でみると、theophylline 単独投与時に対する LSFX 併用投与時の theophylline 血漿中濃度の変化は、11日目において4例の被験者で C_{max} が9~56%、 AUC_{0-10} が12~55%の増加を示した。一方、8日目では4例、11日目では2例の被験者で theophylline の血漿中濃度に変化は認められなかった (Table 2)。同時に測定された LSFX の平均血漿中濃度をみると、theophylline の血漿中濃度が比較的

高い上昇を示した被験者で必ずしも LSFX 濃度が高くはないことから (Tables 2, 3), theophylline 血漿中濃度上昇の個体差は、併用した LSFX 血漿中濃度の差に起因するものではないと考えられる。一般に成人における theophylline の有効血中濃度域は5~15 $\mu\text{g}/\text{mL}$ で、20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ を超えると副作用が発現することが知られている³⁾。今回、theophylline 血漿中濃度の上昇に被験者間で個体差が認められたものの、上昇後の血漿中濃度はいずれも15 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以下で、20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ を超えるものは認められなかった。このことは、本剤により theophylline の血漿中濃度が上昇し、また被験者間で個体差が認められたとしても、有害事象を発現するレベルにはいたらないことを示唆するものである。

Theophylline の代謝には主に CYP1A2 が関与し、一部に CYP2E1、CYP3A4 も関与するとされる⁹⁾。キノロン系抗菌薬と theophylline の薬物相互作用は、このうち CYP1A2 の阻害が原因であるとされている¹⁰⁾。また、Batty ら²⁵⁾ は CPFIX による theophylline の代謝阻害に個体間変動が存在することを明らかにしたうえで、これが CYP1A2 の発現レベル、あるいは CYP1A2 および CYP3A4 の阻害の程度に個体間差が由来する可能性を示唆している。今回、われわれが検討した LSFX については CYP1A2 への阻害作用が弱いことが知られているのみであり、theophylline との相互作用の機序に関してはさらなる検討が必要であろう。

Rogge ら²⁶⁾ は、ENX 0, 25, 100 および 200 mg 投与と theophylline の薬物相互作用との関係を検討し、theophylline 血漿中濃度の上昇は ENX の投与量に関係し、投与量が大きいかほど血漿中濃度の上昇は大きいことを報告している。併用するキノロン系抗菌薬の投与量と theophylline 血漿中濃度の関係については、STFX でも報告されている。すなわち、theophylline 200 mg の1日2回と STFX 50 mg または 100 mg の1日2回を併用した時、STFX 50 mg 投与では theophylline の血漿中濃度変化は認められなかったものの、100 mg 投与では併用5日目の血漿中濃度が有意に上昇し、その程度は投与量に依存するとされている¹⁸⁾。今回の試験では、LSFX の投与量は経口剤の投与量の2倍である150 mg とした。8日目および11日目における血漿中 LSFX の C_{max} の平均値はそれぞれ 2.17 および 2.29 $\mu\text{g}/\text{mL}$

であり, 第 I 相臨床試験²³⁾において報告された LSFX 錠 150 mg 反復投与 7 日後の C_{max} 2.15 $\mu\text{g}/\text{mL}$ に一致し, LSFX 錠 75 mg 反復投与 7 日後の C_{max} 0.998 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の約 2 倍であった。このようなことから, LSFX 経口剤 75 mg の投与では, theophylline 血漿中濃度の上昇が今回観察されたものより小さくなることが推察された。

本試験の LSFX 併用時では, 有害事象として重症度が軽度の好中球数減少 1 件が認められたのみで, theophylline の過量投与により発現することが知られている, 嘔気, 嘔吐, 精神神経症状などの有害事象は認められなかった。LSFX 経口剤の国内臨床試験における感染症患者のうち, 18 例の被験者で theophylline が併用され, 併用および非併用被験者での有害事象 (因果関係は問わない) の発現率はそれぞれ 33.3% (6/18 例), 27.7% (142/513 例) で, 両被験者間で大差はなかった²⁰⁾。この結果は, theophylline に LSFX を併用した時, theophylline の血漿中濃度は上昇するものの, 臨床で, 安全性に問題がない程度のものであるとの評価を支持するものと考えられた。

以上の結果から, 両薬剤を併用する場合 LSFX の投与量調整は不要であるが, 患者条件などにより theophylline の副作用が発現する可能性があるため, その使用にあたっては theophylline の血中濃度モニタリングを適切に行うなど, 安全性に十分留意すべきと考えられた。

謝 辞

当治験の実施施設である昭和大学臨床薬理研究所のスタッフの皆さまに深謝いたします。

利益相反自己申告: 申告すべきものなし。

文献

- 1) Kishii R, Yamaguchi Y, Takei M: *In vitro* activities and spectrum of the novel fluoroquinolone lascufloxacin (KRP-AM1977). *Antimicrob Agents Chemother* 2017; 61: e00120-17
- 2) 田辺三菱製薬株式会社: テオドール[®]錠 100 mg・テオドール[®]錠 200 mg 添付文書。2017 年 8 月改訂 (第 19 版)
- 3) 一般社団法人日本アレルギー学会喘息ガイドライン専門部会 監: 喘息予防・管理ガイドライン 2018, 協和企画, 東京, 2018
- 4) Wijnands W J, van Herwaarden C L, Vree T B: Enoxacin raises plasma theophylline concentrations. *Lancet* 1984; 2: 108-9
- 5) Wijnands W J A, Vree T B, van Herwaarden C L A: Enoxacin decreases the clearance of theophylline in man. *Br J Clin Pharmacol* 1985; 20: 583-8
- 6) Wijnands W J A, Vree T B, van Herwaarden C L A: The influence of quinolone derivatives on theophylline clearance. *Br J Clin Pharmacol* 1986; 22: 677-83
- 7) Tang-Liu D D, Williams R L, Riegelman S: Non-linear theophylline elimination. *Clin Pharmacol Ther* 1982; 31: 358-69
- 8) Gundert-Remy U, Hildebrandt R, Hengen N, Weber E: Non-linear elimination processes of theophylline. *Eur J Clin Pharmacol* 1983; 24: 71-8
- 9) Tjia J F, Colbert J, Back D J: Theophylline metabolism in human liver microsomes: inhibition studies. *J Pharmacol Exp Ther* 1996; 276: 912-7
- 10) Sarker M, Polk R E, Guzelian P S, Hunt C, Karnes H T: *In vitro* effect of fluoroquinolones on theophylline metabolism in human liver microsomes. *Antimicrob Agents Chemother* 1990; 34: 594-9
- 11) 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
- 12) 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
- 13) 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 1986; 20: 8903-13
- 14) 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。日化療会誌 1988; 36 (Suppl 9): 201-7
- 15) 二木芳人, 吉田耕一郎: Garenoxacin と theophylline との併用試験。日化療会誌 2007; 55 (S-1): 206-13
- 16) 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—。日化療会誌 1992; 40: 598-601
- 17) 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。日化療会誌 1992; 40 (S-3): 68-74
- 18) Niki Y, Itokawa K, Okazaki O: Effects of DU-6859a, a new quinolone antimicrobial, on theophylline metabolism in *in vitro* and *in vivo* studies. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42: 1751-5
- 19) Niki Y, Watanabe S, Yoshida K, Miyashita N, Nakajima M, Matsushima T: Effect of pazufloxacin mesilate on the serum concentration of theophylline. *J Infect Chemother* 2002; 8: 33-6
- 20) 杏林製薬株式会社: ラスピック錠 75 mg 申請資料概要。2019
- 21) 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課: 医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン。2018
- 22) 中島光好, 西嶋憲治, 井橋義夫, 井沢 修: Theodur (Theophylline 徐放錠) のバイオアベイラビリティ。薬理と治療 1981; 9: 17-25

- 23) Totsuka K, Sesoko S, Fukase H, Ikushima I, Odajima M, Niwayama Y: Pharmacokinetic study of lascufloxacin in non-elderly healthy men and elderly men. *J Infect Chemother* 2020; 26: 231-9
- 24) Furuie H, Tanioka S, Shimizu K, Manita S, Nishimura M, Yoshida H: Intrapulmonary pharmacokinetics of lascufloxacin in healthy adult volunteers. *Antimicrob Agents Chemother* 2018; 62: e02169-17
- 25) Batty K T, Davis T M E, Ilett K F, Dusci L J, Langton S R: The effect of ciprofloxacin on theophylline pharmacokinetics in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 1995; 39: 305-11
- 26) Rogge M C, Solomon W R, Sedman A J, Welling P G, Toothaker R D, Wagner J G: The theophylline-enoxacin interaction: I. Effect of enoxacin dose size on theophylline disposition. *Clin Pharmacol Ther* 1988; 44: 579-87

Effect of lascufloxacin on the plasma concentrations of theophylline in healthy volunteers

Yoshihito Niki¹⁾, Takehiko Sanbe²⁾, Noriko Hida²⁾,
Shigeru Manita³⁾ and Naoki Uchida²⁾

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

²⁾ Department of Pharmacology, Showa University School of Medicine

³⁾ Watarase Research Center, Kyorin Pharmaceutical Co., Ltd.

The effect of lascufloxacin (LSFX) on the plasma concentrations of theophylline was studied in 6 healthy male volunteers. Initially, 200 mg theophylline was given orally twice daily for 4 days prior to the start of LSFX administration. Then, from Day 5 to Day 11, 150 mg LSFX was given orally once daily for 7 days, along with theophylline. In this study, the plasma concentrations of theophylline were measured on Day 4, Day 8 (the 4th day of co-administration) and Day 11 (the 7th day of co-administration). The pharmacokinetic parameters on Day 8 and Day 11 were assessed using the parameters recorded on Day 4 as the control plasma level in theophylline monotherapy.

The mean plasma concentrations of theophylline on Day 4, Day 8, and Day 11 remained 8.32-8.98, 8.96-9.95, and 9.61-10.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ at each time of blood collection until 10 hours after the administration. The mean C_{max} values of theophylline on Day 4, Day 8, and Day 11 were 9.46, 10.3 and 10.8 $\mu\text{g}/\text{mL}$, and the AUC_{0-10} values were 87.1, 95.8 and 101 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$, respectively. The t_{max} was 4-5 hours at all the time points. The mean plasma concentration of theophylline was higher on Day 8 and Day 11 than on Day 4, and was slightly higher on Day 11 than on Day 8. During concurrent administration of both drugs, the C_{max} of theophylline increased by 14% and its AUC_{0-10} increased by 16% on Day 11 as compared to the values recorded on Day 4. By subject, the C_{max} of theophylline increased from 9% to 56%, and its AUC_{0-10} increased from 12% to 55% in 4 subjects on Day 11, whereas no changes in the plasma pharmacokinetic parameters of theophylline were observed in 2 subjects. Only one adverse event, namely, neutropenia, was observed in one subject, and the event was judged as mild.

It was concluded that from the viewpoint of safety, there is no need to adjust the dose of LSFX when this drug needs to be administered in combination with theophylline.