

## 【原著・臨床】

## 腎機能障害患者における levofloxacin 500 mg 投与時の体内動態

花岡 一成<sup>1)</sup>・川原 和也<sup>2)</sup>・長嶋 悟<sup>3)</sup>・堀 誠治<sup>4)</sup><sup>1)</sup> 東京慈恵会医科大学腎臓・高血圧内科\*<sup>2)</sup> 医療法人 真和会川原腎・泌尿器科クリニック<sup>3)</sup> 医療法人社団 三宝会志都呂クリニック<sup>4)</sup> 東京慈恵会医科大学薬理学講座

(平成 20 年 12 月 18 日受付・平成 21 年 5 月 21 日受理)

腎機能障害を有する感染症患者に対し、より安全な用法・用量を検討することを目的に、腎機能障害患者に levofloxacin (LVFX) 500 mg を単回投与して腎機能障害の程度と LVFX の薬物動態との関係を検討した。さらに、得られた薬物動態パラメータから反復投与時の薬物動態をシミュレーションし、腎機能障害の程度による適切な用法・用量を検討した。

腎機能障害の程度は、 $C_{cr}$  を指標として、正常・軽度障害群 (I 群:  $C_{cr} \geq 50$  mL/min)、中等度障害群 (II 群:  $20$  mL/min  $\leq C_{cr} < 50$  mL/min)、高度障害群 (III 群:  $C_{cr} < 20$  mL/min) の 3 群に分類した。I 群、II 群および III 群の  $AUC_{0-72h}$  はそれぞれ  $81.7 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 、 $151.0 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$  および  $250.7 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$  であった。また、 $t_{1/2}$  はそれぞれ 9.2 h、15.9 h、33.7 h であり、投与開始後 48 時間までの累積尿中排泄率はそれぞれ 80.0%、56.4%、28.3% であった。腎機能の低下に従い、 $t_{1/2}$  が延長するとともに、AUC は増大し、累積尿中排泄率は減少した。

500 mg 1 日 1 回 7 日間反復投与時の血漿中 LVFX 濃度をシミュレーションした結果、I 群では、投与 1 日目以降の LVFX 濃度に変動はほとんどみられなかったが、II 群と III 群では、投与 1 日目から 7 日まで経時的に LVFX 濃度は漸増した。そこで、投与量および投与間隔の変更をシミュレーションにより検討した結果、II 群では初日は 500 mg 1 回投与、2 日目以降は 250 mg 1 回投与、III 群では初日は 500 mg 1 回投与、3 日目から隔日に 250 mg 1 回投与が妥当であると推定された。

以上より、LVFX の腎機能障害患者への投与に際しては、腎機能障害の程度に応じて 1 日投与量の減量や投与間隔を延長することで適切な用法・用量の調節が可能であると考えられた。

**Key words:** levofloxacin, renal dysfunction, pharmacokinetics, single administration

Levofloxacin (LVFX) は、呼吸器感染症をはじめとする各科領域感染症の治療に用いられているが、標準用量は 100 mg 1 日 2~3 回 (重症または効果不十分と思われる場合には 1 回 200 mg、1 日 3 回まで増量可能) とされている。

抗菌薬の広汎な使用に伴い薬剤耐性菌が出現し、抗菌薬の選択肢が狭まりつつあるなかで、LVFX は肺炎球菌 (ペニシリン耐性、マクロライド耐性を含む)、インフルエンザ菌など呼吸器感染症の主要原因菌に強い抗菌力を保持しており<sup>1,2)</sup>、呼吸器感染症の治療における有効な抗菌薬として位置づけられている。一方、高齢者で肺炎球菌のキノロン耐性菌が増加しているとの報告もあり<sup>3)</sup>、耐性菌を増加させないという観点から抗菌薬の用法・用量を見直すことが喫緊の課題とされている。抗菌薬の pharmacokinetics-pharmacodynamics (PK-PD) に関する研究から、肺炎球菌のキノロン耐性化を防止するためには、 $C_{max}$  と MIC の比 ( $C_{max}/MIC$ ) を 5 以上とすることが

必要であると報告されている<sup>4)</sup>。また、抗菌薬の濃度が MIC から mutant prevention concentration (MPC) の範囲にある時に耐性菌を選択しやすいとする mutant selection window (MSW) の考えが PK-PD の概念の一つとして提唱されつつある<sup>5-7)</sup>。すなわち、キノロン系抗菌薬では 1 日用量を複数回にわけて投与するよりも 1 回で投与することが適切と考えられており、LVFX についても標準用量を 100 mg 1 日 3 回から 500 mg 1 日 1 回投与への変更が必要であると考えた。

LVFX は、腎排泄型の薬剤であり、100 mg 1 日 3 回投与時においても高度な腎機能障害を有する患者では  $t_{1/2}$  が著しく遅延し、AUC が増大するため、腎機能障害患者には減量や投与間隔の延長が推奨されている<sup>8,9)</sup>。2005 年より実施された健康成人および健康高齢者に LVFX 500 mg 1 日 1 回 7 日間反復投与した第 I 相臨床試験では、いずれの被験者においても投与 72 時間までに投与量の約 80% が未変化体として尿中へ

\*東京都港区西新橋 3-25-8

Table 1. Summary of patient profiles

Group		I <sup>a)</sup> (n = 11)	II <sup>b)</sup> (n = 7)	III <sup>c)</sup> (n = 4)
Age (yr) (at informed consent)	mean ± SD	60.1 ± 8.8	74.7 ± 7.5	71.0 ± 3.9
	median	58	74	71.5
	min, max	49, 72	64, 87	66, 75
Gender	male	10 (90.9)	7 (100)	3 (75.0)
	female	1 (9.1)	0 (0)	4 (25.0)
Height (cm) (at screening)	mean ± SD	164.5 ± 6.4	162.0 ± 10.2	160.5 ± 6.1
	median	166.5	161.9	160.3
	min, max	150.0, 171.3	148.0, 179.0	154.0, 179.0
Body weight (kg) (day-1)	mean ± SD	65.1 ± 10.4	62.7 ± 12.0	61.4 ± 4.2
	median	67.0	60.3	61.8
	min, max	44.5, 78.5	49.4, 80.0	56.0, 66.0
BMI (at screening)	mean ± SD	23.9 ± 2.7	23.9 ± 2.0	23.9 ± 2.4
	median	24.0	23.8	22.8
	min, max	19.6, 27.8	21.1, 27.9	22.5, 27.4
C <sub>cr</sub> (mL/min) <sup>d)</sup> (at screening)	mean ± SD	82.9 ± 26.5	35.1 ± 6.5	11.4 ± 4.1
	median	71.8	36.3	11.1
	min, max	50.1, 128.1	26.4, 43.8	6.7, 16.6

a) Group I: C<sub>cr</sub> ≥ 50 mL/min

b) Group II: 20 ≤ C<sub>cr</sub> < 50 mL/min

c) Group III: C<sub>cr</sub> < 20, except for dialysis patients

d) C<sub>cr</sub> was estimated using the Cockcroft-Gault formula.

排泄されたことが確認されている(柴孝也 他, personal communication)。しかしながら、排泄が抑制される腎機能障害患者で、どのように用法・用量を調節すればよいのか不明である。本試験では、C<sub>cr</sub>を腎機能障害の程度の指標とし、C<sub>cr</sub>とLVFX 500 mgの薬物動態との関係および安全性を検討し、薬物動態パラメータから腎機能障害を有する感染症患者に適した用法・用量を検討したので、その成績を報告する。

### I. 対象および方法

本試験は、各医療機関における臨床試験審査委員会の承認を得るとともに、平成9年3月27日より施行された「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」(厚生省令第28号)を遵守して実施した。

#### 1. 被験者

年齢が20歳以上の腎機能正常者および透析治療を受けていない腎機能障害患者で、スクリーニング時のBody Mass Index (BMI)が18.5以上、28.0未満を満たすものを被験者とした。

本試験の実施に先立ち、試験の目的、方法、予想される効果および危険性などについて説明文書を用いて十分説明し、自由意思による試験参加への同意を文書で得た被験者を対象にスクリーニング検査を実施した。血清クレアチニンからCockcroft式を用いて算出したC<sub>cr</sub>に基づき、被験者を正常・軽度障害群(I群: C<sub>cr</sub> ≥ 50 mL/min)、中等度障害群(II群: 20 mL/min ≤ C<sub>cr</sub> < 50 mL/min)、高度障害群(III群: C<sub>cr</sub> < 20 mL/min)の3群に分類した。なお、血清クレアチニンは酵素法で測定した。

本試験に登録された被験者は23例であり、I群の被験

者が12例、II群の被験者が7例、III群の被験者が4例であった。そのうち、I群の1例は試験薬投与後に朝食を摂取したため、薬物動態の解析から除外した。したがって、薬物動態解析対象集団は、合計22例であった。薬物動態解析対象集団における各群の被験者の背景を示す(Table 1)。

C<sub>cr</sub> (mean ± SD) はI群で82.9 ± 26.5 mL/min、II群で35.1 ± 6.5 mL/min、III群で11.4 ± 4.1 mL/minであった。年齢はI群に比べてII群とIII群でやや高かったが、その他の被験者背景因子に大きな違いは認められなかった。

#### 2. 使用薬剤および投与方法

1錠中にLVFXを500 mg含有するフィルムコーティング錠を用いた。

投与に際し、LVFX 500 mg錠1錠を空腹時に水200 mLとともに単回投与した。

#### 3. 薬物濃度測定試料の採取・分析

LVFX濃度測定のため血液および尿を採取した。血液は、投与直前、投与後1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 12, 24, 48および72時間に、被験者の前腕部皮下静脈より、ヘパリンNa添加採血管を用いて採取し、遠心分離後に血漿を-20℃以下で遮光凍結保存した。尿は、投与前(ブランク尿)、投与後0~2, 2~4, 4~8, 8~12, 12~24および24~48時間に蓄尿し、各区間尿の尿量を記録した後、-20℃以下で遮光凍結保存した。

LVFX濃度は三菱化学メディエンス株式会社にて、高速液体クロマトグラフィー(HPLC)法により測定した<sup>10)</sup>。

Table 2. Levofloxacin pharmacokinetic parameters after single oral 500 mg administration to patients with impaired renal function

Group	n	C <sub>max</sub> ( $\mu\text{g/mL}$ )	t <sub>max</sub> (h)	AUC <sub>0-72h</sub> ( $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ )	t <sub>1/2</sub> (h)	CL <sub>t</sub> /F (L/h)	Vd <sub>z</sub> /F (L)	CL <sub>r</sub> (L/h)
I <sup>a)</sup>	11	7.12 ± 1.35	1.4 ± 0.7	81.7 ± 20.8	9.2 ± 1.3	6.5 ± 2.0	84.3 ± 19.4	5.4 ± 1.6
II <sup>b)</sup>	7	9.17 ± 1.68	1.3 ± 0.5	151.0 ± 18.0	15.9 ± 3.8	3.2 ± 0.5	72.3 ± 14.5	2.1 ± 0.6
III <sup>c)</sup>	4	8.03 ± 0.59	1.8 ± 1.0	250.7 ± 58.3	33.7 ± 14.6	1.7 ± 0.6	72.4 ± 11.8	0.7 ± 0.3

Mean ± SD

a) Group I: C<sub>cr</sub> ≥ 50 mL/minb) Group II: 20 ≤ C<sub>cr</sub> < 50 mL/minc) Group III: C<sub>cr</sub> < 20, except for dialysis patients

#### 4. 臨床検査

投与開始前, 投与2日目および事後検査時に以下の検査項目を実施した。

##### 1) 血液学検査

赤血球数, ヘモグロビン量, ヘマトクリット値, 血小板数, 白血球数, 白血球分画 (好塩基球, 好酸球, 好中球, リンパ球, 単球)

##### 2) 生化学検査

総蛋白, アルブミン, 総コレステロール, CK(CPK), 中性脂肪, 血糖, AST (GOT), ALT (GPT),  $\gamma$ -GTP, LDH, ALP, LAP, 総ビリルビン, 直接ビリルビン, BUN, 血清クレアチニン, 血清電解質 (Na, K, Cl), インスリン

##### 3) 尿検査

尿糖, 尿蛋白, ウロビリノーゲン, 潜血, 沈渣

##### 4) バイタルサイン

体重, 血圧, 脈拍数

##### 5) 心電図

PR 間隔, QRS 間隔, QT 間隔, RR 間隔, QTc 間隔

#### 5. 安全性

試験薬との因果関係を問わず, 試験薬投与後から事後検査 (投与終了1週間後) までに起こったあらゆる好ましくない, あるいは意図しない徴候 (臨床検査値, バイタルサイン, 心電図の異常を含む), 症状または病気を有害事象として収集した。有害事象のうち試験薬との因果関係が否定できない有害事象を副作用とした。

#### 6. 統計解析

薬物動態パラメータとして C<sub>max</sub>, t<sub>max</sub>, AUC<sub>0-72h</sub>, t<sub>1/2</sub>, みかけの全身クリアランス (CL<sub>t</sub>/F), みかけの終末層分布容積 (Vd<sub>z</sub>/F) および腎クリアランス (CL<sub>r</sub>) を選定し, ノンコンパートメント解析により被験者ごとに薬物動態パラメータを求めた。血漿中濃度, 尿中濃度, 薬物動態パラメータについて群ごとに要約統計量を算出するとともに, 推移図を群ごとに作成し, 薬物動態パラメータ (AUC<sub>0-72h</sub>, C<sub>max</sub>, t<sub>1/2</sub> および CL<sub>t</sub>/F) と C<sub>cr</sub> の散布図を作成

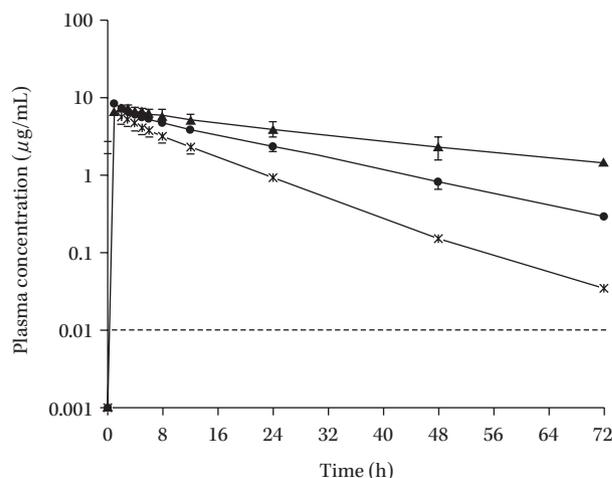


Fig. 1. Levofloxacin plasma concentration after single oral 500 mg administration to patients with impaired renal function.

Values are mean ± SD.

—\*— Group I: C<sub>cr</sub> ≥ 50 mL/min (n = 11)

—●— Group II: 20 mL/min ≤ C<sub>cr</sub> < 50 mL/min (n = 7)

—▲— Group III: C<sub>cr</sub> < 20 mL/min (n = 4)

----- Lower limit of quantification (0.010  $\mu\text{g/mL}$ )

した。

また, 各被験者の単回投与時のデータを用い, Superposition 法<sup>11)</sup>により用法・用量を変化させ, 各被験者の反復投与時の血漿中濃度をシミュレーションした。さらに, シミュレーションによって得られた投与開始7日目の血漿中濃度推移から各被験者の C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub> および AUC<sub>0-24h</sub> を求め各群の要約統計量を算出した。

## II. 結 果

### 1. 薬物動態

#### 1) 血漿中濃度および薬物動態パラメータ

各群の血漿中 LVFX 濃度推移および薬物動態パラメータを示す (Table 2, Fig. 1)。また, LVFX の AUC<sub>0-72h</sub>, C<sub>max</sub>, t<sub>1/2</sub> および CL<sub>t</sub>/F と C<sub>cr</sub> との散布図を示す (Fig. 2)。C<sub>cr</sub> と C<sub>max</sub> に明確な相関は認められなかったが, 腎機能の

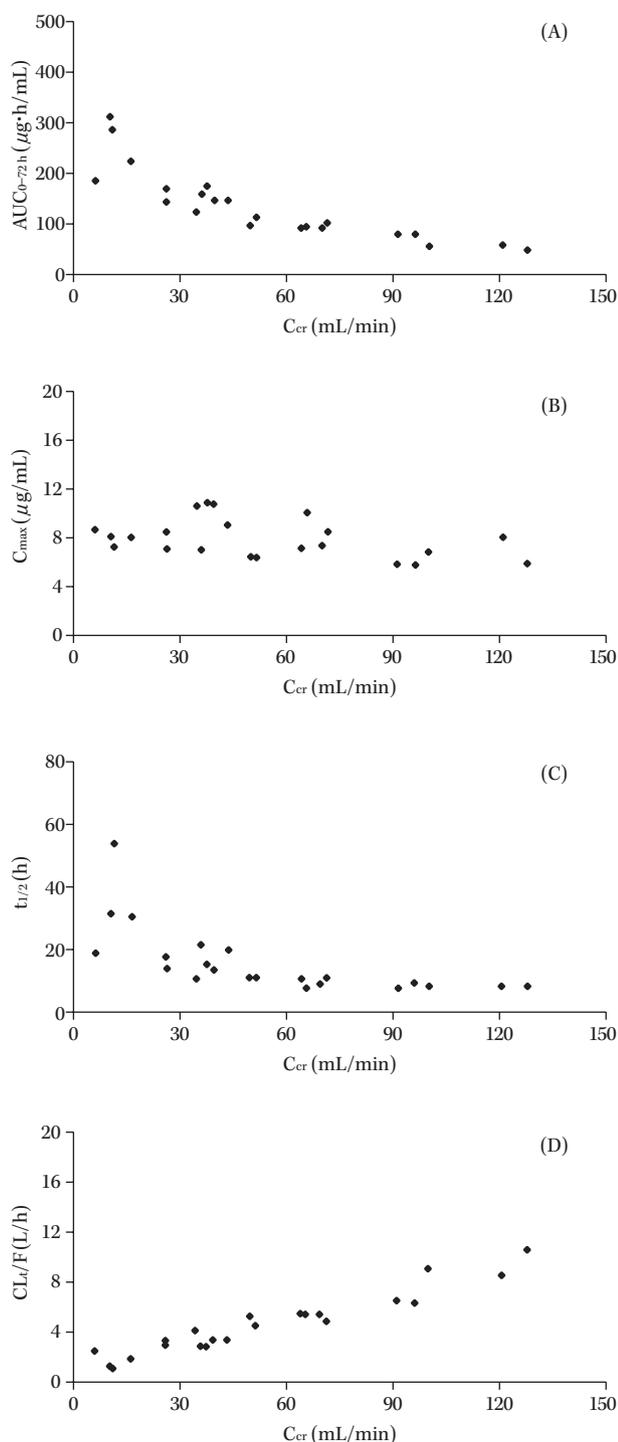


Fig. 2. Relationship between levofloxacin pharmacokinetic parameters and  $C_{cr}$ .

(A)  $AUC_{0-72h}$  ( $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ ), (B)  $C_{max}$  ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ ), (C)  $t_{1/2}$  (h), and (D)  $CL_r/F$  (L/h).

低下に伴い  $t_{1/2}$  が延長し、 $AUC_{0-72h}$  は大きくなり、 $CL_r/F$  は小さくなる傾向にあった。

## 2) 尿中排泄

各群の累積尿中排泄率および区間尿中 LVFX 濃度を示す (Table 3, Fig. 3)。腎機能の低下に伴い、尿中濃度が減少し、尿中排泄が遅延する傾向が認められた。

## 3) 反復投与時の血漿中濃度のシミュレーション

LVFX 500 mg 1 日 1 回 7 日間反復投与時の血漿中濃度のシミュレーションにおいて、各群の 7 日目の薬物動態パラメータを示し (Table 4)、投与量および投与間隔を変更した時の血漿中濃度のシミュレーションにおいて 7 日目の薬物動態パラメータを示す (Table 5)。また、各群における典型例とした被験者の反復投与時の血漿中濃度のシミュレーション結果を示す (Fig. 4)。なお、各群における典型例とした被験者の  $C_{cr}$  は I 群：71.8 mL/min、II 群：26.4 mL/min、III 群：10.7 mL/min である。

I 群の被験者では 7 日目にかけた血漿中濃度の上昇は認められなかったが、II 群と III 群の被験者では血漿中濃度の上昇が認められた (Table 4, Fig. 4A)。

II 群の被験者に、初日 500 mg 1 回投与、2 日目以降は 250 mg 1 日 1 回 6 日間投与した時のシミュレーションでは、血漿中濃度の上昇は認められず、1 日目と 7 日目で、ほぼ同程度の血漿中濃度となった (Table 5, Fig. 4 B)。

III 群の被験者に、初日 500 mg 1 回投与、2 日目以降は 250 mg 1 日 1 回 6 日間投与した時のシミュレーションでは、なお 7 日目にかけて上昇する傾向が認められた。初日 500 mg 1 回投与、3 日目から隔日に 250 mg を 3 回投与するシミュレーションでは、血漿中濃度の上昇が認められず、1 日目と 7 日目で、ほぼ同程度の血漿中濃度となった (Table 5, Fig. 4C)。

## 2. 安全性

有害事象は I 群で 12 例中 1 例 (8.3%) に 1 件、III 群で 4 例中 2 例 (50.0%) に 3 件発現し、II 群では認められなかった。この内訳は、I 群で尿中蛋白陽性 8.3% (1/12 例)、III 群で血中インスリン増加 25.0% (1/4 例)、血圧低下 25.0% (1/4 例) および尿中ブドウ糖陽性 25.0% (1/4 例) であった。有害事象はいずれも軽度であり、試験薬との因果関係は否定された。

なお、心電図においても臨床的に問題となる変動は認められなかった。

## III. 考 察

腎機能正常者および腎機能障害患者を対象に、LVFX 500 mg 錠 1 錠を空腹時単回経口投与した時、腎機能の低下に伴い血漿中からの LVFX の消失および尿中への排泄の遅れが認められた。LVFX は、腎排泄型の薬剤であることから、腎機能の低下により尿中排泄が遅延し、それに伴い血漿中からの消失が遅延したと考えられる。したがって、500 mg 1 日 1 回投与は、腎機能障害の程度に応じて投与間隔の延長や投与量の減量などの調節が必要であると考えられた。

LVFX 500 mg 1 日 1 回 7 日間投与を想定したシミュレーションの結果、正常・軽度障害群の被験者では、500 mg 1 日 1 回投与で用量調節の必要はないと思われた。一方、中等度障害群、高度障害群の被験者の場合、500 mg

Table 3. Levofloxacin urinary concentration after single oral 500 mg administration to patients with impaired renal function

Group	n	Concentration ( $\mu\text{g/mL}$ )					
		0-2 h	2-4 h	4-8 h	8-12 h	12-24 h	24-48 h
I <sup>a)</sup>	11	265.2 $\pm 273.5$	272.7 $\pm 263.1$	205.0 $\pm 83.8$	209.7 $\pm 116.8$	156.1 $\pm 84.0$	49.5 $\pm 33.9$
II <sup>b)</sup>	7	173.1 $\pm 134.8$	198.8 $\pm 132.3$	142.8 $\pm 91.8$	120.2 $\pm 61.1$	112.9 $\pm 44.4$	70.3 $\pm 32.7$
III <sup>c)</sup>	4	35.8 $\pm 21.9$	53.5 $\pm 14.9$	50.3 $\pm 2.4$	45.0 $\pm 5.9$	40.3 $\pm 12.3$	29.9 $\pm 4.3$

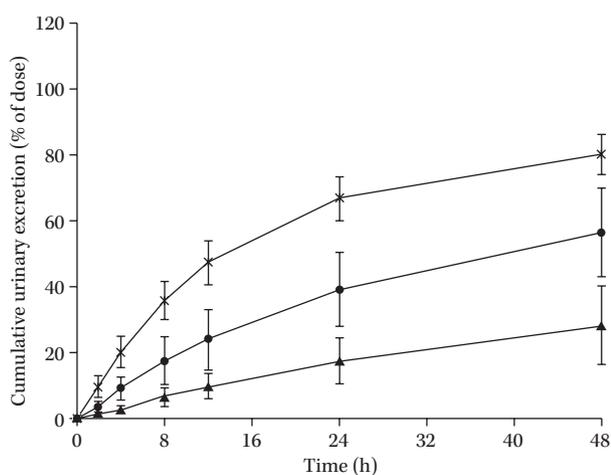
Mean  $\pm$  SDa) Group I:  $C_{cr} \geq 50$  mL/minb) Group II:  $20 \leq C_{cr} < 50$  mL/minc) Group III:  $C_{cr} < 20$ , except for dialysis patients

Fig. 3. Cumulative levofloxacin urinary excretion after single oral 500 mg administration.

Values are mean  $\pm$  SD.—\*— Group I:  $C_{cr} \geq 50$  mL/min (n = 11)—●— Group II:  $20 \text{ mL/min} \leq C_{cr} < 50 \text{ mL/min}$  (n = 7)—▲— Group III:  $C_{cr} < 20 \text{ mL/min}$  (n = 4)

Table 4. Simulated pharmacokinetic parameters on Day 7 after levofloxacin 500 mg treatment once daily for 7 consecutive days

Group	n	$C_{max}$ ( $\mu\text{g/mL}$ )	$C_{min}$ ( $\mu\text{g/mL}$ )	$AUC_{0-24h}$ ( $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ )
I <sup>a)</sup>	11	8.20 $\pm 1.43$	1.1 $\pm 0.5$	82.2 $\pm 21.1$
II <sup>b)</sup>	7	12.65 $\pm 1.32$	3.6 $\pm 0.9$	158.5 $\pm 20.3$
III <sup>c)</sup>	4	17.52 $\pm 3.20$	9.8 $\pm 3.9$	333.9 $\pm 119.4$

Mean  $\pm$  SDa) Group I:  $C_{cr} \geq 50$  mL/minb) Group II:  $20 \leq C_{cr} < 50$  mL/minc) Group III:  $C_{cr} < 20$ , except for dialysis patientsTable 5. Simulated pharmacokinetic parameters in patients with  $C_{cr}$  less than 50 mL/min on day 7 after treatment with levofloxacin 500 mg on day 1 and 250 mg on subsequent days

Initial dose 500 mg	Group	n	$C_{max}$ ( $\mu\text{g/mL}$ )	$C_{min}$ ( $\mu\text{g/mL}$ )	$AUC_{0-24h}$ ( $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ ) <sup>a)</sup>
250 mg once daily for 6 days	II <sup>b)</sup>	7	6.33 $\pm 0.66$	1.8 $\pm 0.5$	79.2 $\pm 10.1$
	III <sup>c)</sup>	4	8.95 $\pm 1.76$	5.1 $\pm 2.1$	167.0 $\pm 59.7$
250 mg every second day for 6 days	II <sup>b)</sup>	7	5.05 $\pm 0.72$	0.5 $\pm 0.2$	39.6 $\pm 5.1$
	III <sup>c)</sup>	4	5.98 $\pm 0.81$	2.0 $\pm 1.1$	83.5 $\pm 29.9$

Mean  $\pm$  SDa) Calculated by  $AUC_{0-48h}/2$  for patients administered every second dayb) Group II:  $20 \leq C_{cr} < 50$  mL/minc) Group III:  $C_{cr} < 20$ , except for dialysis patients

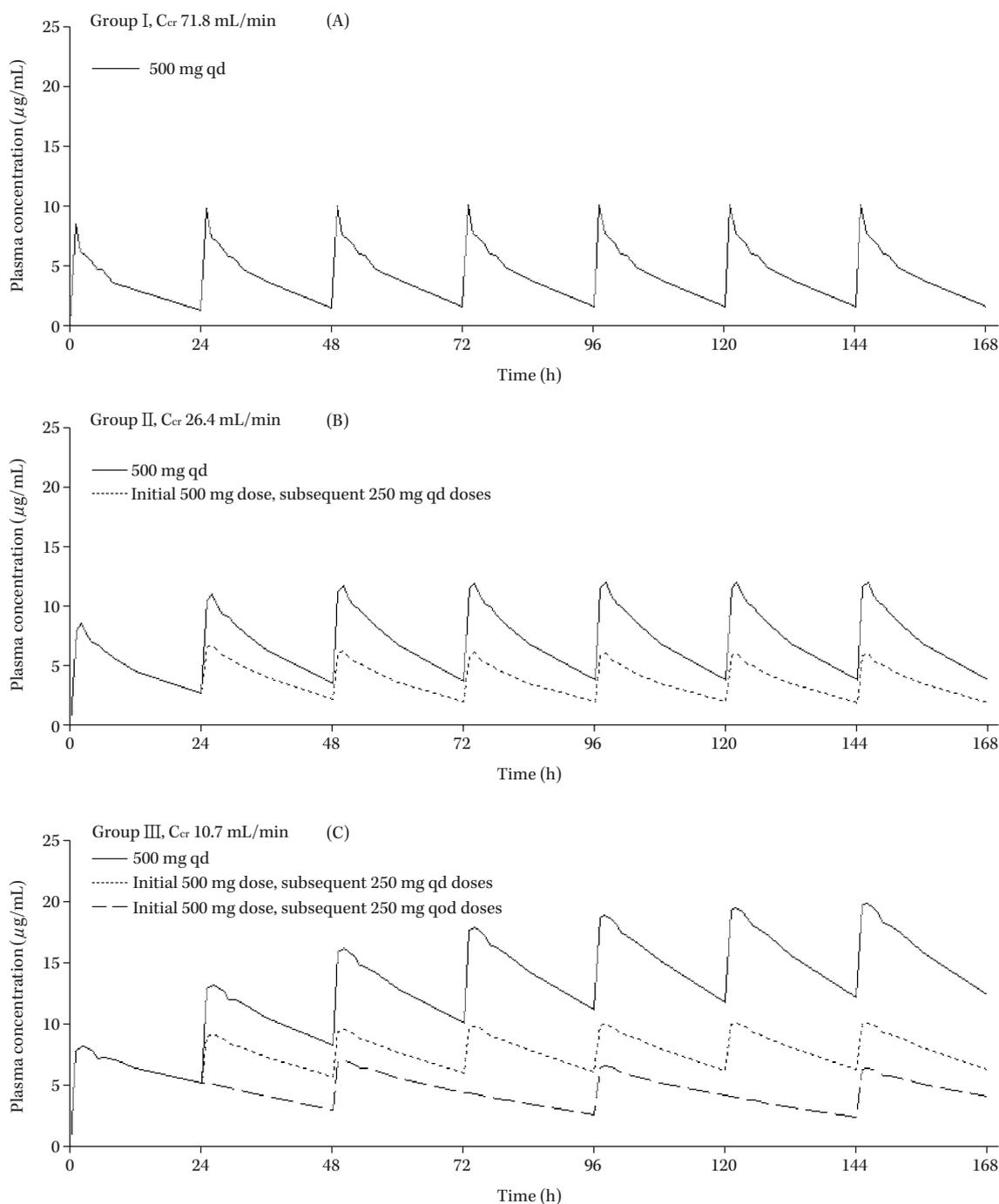


Fig. 4. Simulated levofloxacin plasma concentration during 7-day treatment.

Plasma concentration-time profiles for typical patients with C<sub>cr</sub> of 71.8 mL/min (Group I), C<sub>cr</sub> of 26.4 mL/min (Group II), and C<sub>cr</sub> of 10.7 mL/min (Group III).

1日1回7日間投与を想定したシミュレーションでは、投与7日目のAUC<sub>0-24h</sub>はC<sub>cr</sub>の低下により著明に増大し、腎機能の低下が薬物動態に及ぼす影響が大きいと考えられた。そこで、投与量および投与間隔の変更をシミュレーションにより検討した結果、中等度障害群の被験者では500 mg 1回投与の翌日から250 mg 1日1回6日間投与、高度障害群の被験者では500 mg 1回投与の翌々日か

ら250 mg 隔日3回投与により、7日目にかけて血漿中濃度の上昇が回避され、投与1日目と7日目ではほぼ同程度の血漿中濃度を維持できるものと推定された。

LVFX 500 mg 1日1回投与へ標準用量を変更することは、PK-PD理論に基づいてC<sub>max</sub>/MICを5以上に保ち、菌の耐性化を抑制することが目的である。したがって、腎機能障害患者に対しても安全性に配慮したうえで、治

療上必要な血漿中 LVFX 濃度を維持し、耐性化を誘導しないような適切な用法・用量を選択していくことが重要と考える。肺炎球菌に対する LVFX の MIC<sub>90</sub> は 1 μg/mL であり<sup>2)</sup>、キノロン耐性化を防止するためには C<sub>max</sub>/MIC を 5 以上とすることが必要であると報告されていることから、C<sub>max</sub> は 5 μg/mL 以上が必要である。本試験において、正常・軽度障害群、中等度障害群、高度障害群の群別に用法・用量を調節することで、シミュレーションではあるものの、7 日目にかけた血漿中濃度の上昇が回避され、かつ投与 1 日目と 7 日目の C<sub>max</sub> が 5 μg/mL 以上にできた。このことは、肺炎球菌のキノロン耐性化を防止する観点からも腎機能に応じた用法・用量調節が支持されたと考える。

以上、腎機能障害の程度に応じた用法・用量を検討した。これらの用法・用量はあくまでも単回投与試験成績から推測したものであり、今後、さらなるデータの蓄積が必要である。特に、C<sub>cr</sub> < 20 mL/min の高度腎機能障害者ではより慎重に用法・用量を決定していくことが望まれる。

#### 文 献

- 1) 山口恵三, 古谷信彦, 岩田守弘, 渡邊直樹, 上原信之, 保嶋 実, 他: 2002 年度多施設由来の臨床分離菌に対する gatifloxacin の抗菌力—呼吸器および尿路からの分離菌—. 日化療会誌 2004; 52: 771-86
- 2) 山口恵三, 大野 章, 石井良和, 館田一博, レボフロキサシンサーベイランスグループ: 2004 年に全国 77 施設から分離された臨床分離株 18,639 株の各種抗菌薬に対する感受性サーベイランス. Jpn J Antibiot 2006; 59: 428-51
- 3) 横田伸一, 佐藤 清, 吉田 繁, 藤井暢弘: フルオロ

- キノロン耐性 *Streptococcus pneumoniae* の検出状況と分子疫学的検討。感染症学雑誌 2004; 78: 428-34
- 4) Madaras-Kelly K J, Demasters T A: In vitro characterization of fluoroquinolone concentration/MIC antimicrobial activity and resistance while simulating clinical pharmacokinetics of levofloxacin, ofloxacin, or ciprofloxacin against *Streptococcus pneumoniae*. Diagn Micro Infect Dis 2000; 37: 253-60
  - 5) Mouton J W, Dudley M N, Cars O, Derendorf H, Drusano G L: Standardization of pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) terminology for anti-infective drugs: an update. J Antimicrob Chemother 2005; 55: 601-7
  - 6) Drlica K, Zhao X: Mutant selection window hypothesis updated. Clin Infect Dis 2007; 44: 681-8
  - 7) Firsov A A, Vostrov S N, Lubenko I Y, Drlica K, Portnoy Y A, Zinner S H: In vitro pharmacodynamic evaluation of the mutant selection window hypothesis using four fluoroquinolones against *Staphylococcus aureus*. Antimicrob Agents Chemother 2003; 47: 1604-13
  - 8) 齊藤昭弘, 小口健一, 原田吉将, 柴田育夫, 米田尚生, 岡野 学, 他: 腎機能患者における Levofloxacin の体内動態の検討。Chemotherapy 1992; 40: 188-95
  - 9) Fish D N, Chow A T: The clinical pharmacokinetics of levofloxacin. Clin Pharmacokinet 1997; 32: 101-19
  - 10) Okazaki O, Aoki H, Hakusui H: High-performance liquid chromatographic determination of (S)-(-)-ofloxacin and its metabolites in serum and urine using a solid-phase clean-up. J Chromatogr 1991; 563: 313-22
  - 11) Gibaldi M, Perrier D: Pharmacokinetics. In Drugs and the pharmaceutical sciences, 2<sup>nd</sup> ed., vol. 15. Marcel Dekker, New York, 1982; p. 451-7

## Levofloxacin 500 mg pharmacokinetics in patients with impaired renal function

Kazushige Hanaoka<sup>1)</sup>, Kazuya Kawahara<sup>2)</sup>, Satoru Nagashima<sup>3)</sup> and Seiji Hori<sup>4)</sup>

<sup>1)</sup> Division of Kidney and Hypertension, Jikei University School of Medicine, 3-25-8 Nishi-Shimbashi, Minato-ku, Tokyo, Japan

<sup>2)</sup> Kawahara Nephro-Urological Clinic

<sup>3)</sup> Shitoro Clinic

<sup>4)</sup> Department of Pharmacology, Jikei University School of Medicine

To explore safer dosage for patients with infectious disease, we studied the impact of renal function on levofloxacin(LVFX) pharmacokinetics in patients with varying degrees of impaired renal function. Patients were orally administered LVFX 500 mg and plasma concentrations were measured. Appropriate dosage adjustment was determined by simulating LVFX plasma concentration based on pharmacokinetic parameters in patients with various degrees of renal impairment.

Patients were classified into three groups based on  $C_{cr}$ , i.e.,  $C_{cr} \geq 50$  mL/min (Group I),  $20$  mL/min  $\leq C_{cr} < 50$  mL/min (Group II), and  $C_{cr} < 20$  mL/min (Group III).

After single oral administration of LVFX 500 mg, plasma  $AUC_{0-72h}$  for Group I patients was  $81.7 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ , for Group II patients  $151.0 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ , for Group III patients  $250.7 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ .  $t_{1/2}$  was 9.2 h for Group I patients, 15.9 h for Group II patients, and 33.7 h for Group III patients. These results indicate that  $AUC_{0-72h}$  increased and  $t_{1/2}$  was prolonged as renal function became increasingly impaired.

LVFX urinary excretion within 48 hours after the dose decreased with renal impairment severity. Mean urinary excretion (dose %) was 80.0% for Group I patients, 56.4% for Group II patients, and 28.3% for Group III patients.

We simulated plasma concentration during 7-day LVFX 500 mg treatment once daily using pharmacokinetic parameters for patients in each group, finding that exposure to LVFX in Group I patients did not change during treatment. LVFX exposure in Groups II and III patients, however, increased over the treatment period (Days 1 to 7).

An examination of possible dosage adjustment in plasma concentration simulation after repeated LVFX administrations, suggested the following: a suitable dosage for Group II patients is an initial dose of 500 mg followed by 250 mg once daily, and that for Group III patients would be an initial dose of 500 mg followed by 250 mg every second day.

In conclusion, our results provide a rationale for appropriate LVFX dosage and dosing intervals for patients with renal impairment.