

日本人血液透析患者に対するレボフロキサシン 500m g 投与後の血中濃度の検討

張 仁美

新潟大学大学院医歯学総合研究科 生体機能調節医学専攻 臨床感染制御学分野

(主任：成田一衛教授)

Evaluation of serum trough levels after oral administration of high dose Levofloxacin
in Japanese hemodialysis patients.

Division of Clinical Infection Control and Prevention,

Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences

(Director. Prof. Ichiei Narita)

〒951-8510 新潟市中央区旭町通 1-757

新潟大学大学院医歯学総合研究科臨床感染制御学分野

張 仁美

Hiromi Cho

Division of Clinical Infection Control and Prevention

Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences

1-757 Asahimachi-dori Chuo-ku, Niigata 951-8510, Japan

要旨

これまで使用されてきた Levofloxacin (LVFX) 低用量 (100mg) 製剤に変わって、2009 年に発売された 500mg、250mg 製剤の日本人透析患者における血中濃度、安全性を検討した報告は少ないため、感染症治療のために LVFX を使用した透析患者に対し、透析前血中トラフ濃度の測定を行い、血液透析患者における血中濃度を確認した。

今回 9 症例を登録し解析した。全例 LVFX で感染症の症状は軽快していた。全症例の平均血中トラフ値は $3.46 \pm 1.42 \mu\text{g/ml}$ であった。500mg 単回投与で投与後二日目の透析直前の平均が $4.18 \pm 1.35 \mu\text{g/ml}$ で、透析間隔の関係により 72 時間時点で採血した症例では 2.93 であった。また、複数回投与症例においても最終投与後 48 時間での血中濃度トラフ値は平均 $2.17 \pm 0.72 \mu\text{g/ml}$ と複数回投与でも薬剤の蓄積傾向はなかった。一方で体重と血中濃度のトラフ値には単回投与群で明確な相関がみられた。

LVFX500mg 錠発売後、多くの透析患者での使用実績があり透析患者においても重篤な有害事象の報告は少なく安全に使用できる薬剤であるが、透析患者では高齢者、低体重患者も多く PK-PD 上の至適用量として減量が可能な症例の有無等さらなるデータ蓄積が望まれる。

Key word: LVFX, 血液透析, 血中トラフ濃度, PK-PD

緒言

Levofloxacin (LVFX) は広い抗菌スペクトラムを有しており、当初、わが国において 1 回 100mg、1 日 2 から 3 回（重症または効果不十分と思われる場合には 1 回 200mg、1 日 3 回まで増量可能）として 1993 年から発売され適応症も多く、各科領域感染症の治療に用いられてきた。さらに唾液中および気道への移行性が良好であることと penicillin resistance *S. pneumoniae* (PRSP)、penicillin -intermediate *S. pneumoniae* (PISP) および macrolide-resistant *S. pneumoniae* をはじめとして、*Haemophilus influenzae* の BLNAR 株の増加ということを受け、呼吸器系感染症でも汎用されている。

しかし呼吸器系感染症への使用が広がるなかで高齢者の肺炎球菌のキノロン耐性菌が増加しているという報告¹⁾があり、耐性化を防止し治療効果を最大限に得られる投与量や投与法の研究が行われ、キノロン系薬においては一回使用量を増やし一日一回投与を行うことが理想的であるということが明らかにされている^{2),3)}。

海外では 1 回 500mg～750mg、1 日 1 回投与が標準となっているなか、2009 年 7 月になって日本でも 1 回 500mg、1 日 1 回投与が承認され LVFX の 500mg 錠が発売された。LVFX は腎排泄型の抗菌薬であり腎機能に応じた投与量調整が設定されている⁴⁾。しかし、透析患者については国内での臨床試験が行われていない。日本人血液透析患者における至適投与量については 100mg 投与時の投与方法についての報告⁵⁾があるが、500mg 錠使用時のデータは少なく⁶⁾⁷⁾、米国のデータ^{8),9)}を参考に初日 500mg および 3 日目以降は透析後に 250mg を追加投与することとされている。また、依然としてジェネリック医薬品では旧来の 100mg 錠が併売されており、実地医家において透析患者への治療法について混乱が少なからず残存している。

抗菌薬については日本の投与量は欧米に比して少ないことが問題になることが多かったが、血液透析患者についてはより体格の差も激しく、透析人口における平均年齢も高いため、それらを考慮すると欧米人のデータからの転用のみでは不十分ではないかと考えた。

そこで日本人血液透析患者における至適投与量に関する検討が必要と考え、今回、透析患者に対するレボフロキサシン 500mg 投与後の血中濃度および追加 250mg 使用患者におけ

る最終投与後の透析前薬物血中濃度の測定ならびに安全性検討試験を計画し、至適投与量、投与法について検討を行った。

本試験は多施設共同前向き観察試験として行った。(UMIN 登録番号 UMIN000004077)

対象と方法

1. 対象

研究期間において慢性透析を受けており、保険収載された感染症を有し LVFX による治療を選択した患者で、インフォームドコンセント取得可能で、試験参加の意思を有し、血中濃度測定の同意が得られた患者を対象とした。同意の代諾は可とした。一方でキノロン過敏症、妊婦又は妊娠している可能性がある患者、体重 40Kg 未満の患者、18 歳未満の患者、肝硬変合併患者、血中アルブミン 3g/dl 以下の患者（血中濃度測定の誤差が大きくなるため）、鉄、マグネシウム、アルミニウムを含む製剤を服用中の症例は用法により除外した。

起炎菌が LVFX に感受性がなく、臨床的に明らかに無効と考えられる菌種による感染症であることが既に判明している患者も除外した。

なお、試験に先立ち、試験の目的、方法、予想される効果や患者への不利益などについて文書を用いて十分な説明をした上で同意を取得した。

本試験は 2010 年 7 月から 2010 年 10 月に臨床試験実施施設の倫理委員会の承認を得て、ヘルシンキ宣言および臨床研究に関する倫理指針（平成 20 年厚生労働省告示第 415 号）を遵守して行った。

2. LVFX 投与法

初日はレボフロキサシン 500mg 錠 1 錠を透析実施後に投与する。その後 2 日目以降のクラビット投与継続については患者の容態や、感染症の状況により医師の判断に委ねる。継続する場合は 2 日後ないし 3 日後の透析日に 250mg、さらにその 2 日後の透析日に 250mg と隔日 250mg 投与を透析後に実施する。

3. 薬物濃度の測定法

採血ポイントは最終投与後で次回直近の透析直前とし血中のトラフ値を測定する。

LVFX 濃度は血清 2cc を凍結保存 (1cc×2 本に分注) し後日、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¹⁰⁾。

結果

1. 症例構成

エントリー症例は全 9 例で男性 7 名、女性 2 名であった。患者背景は table 1 に示す通りであった。使用目的は咽頭・喉頭炎が 5 例と最多でその他皮膚感染症が 3 例、感染性腸炎が 1 例であった。起炎菌判明症例はなかった。前投薬があったのは 2 例で 1 例が経口セフェム薬無効にてスイッチした症例でもう 1 例は MEPM で治療し軽快したため経口 LVFX に変更して継続した症例であった。投与スケジュールについては透析後に 500mg 単回内服して終了した症例が 6 例で、内服を継続し透析終了後に 250mg の追加投与を 2 回行った症例が 3 例であった。採血タイミングについては Figure 1 のように 4 つのパターンでいずれも透析直前の採血を行った。

2. 臨床効果と有害事象

有効性については全例で臨床症状の改善が得られた。有害事象については下痢が 1 例にみられたがその他特記すべき有害事象はみられなかった。

3. 血中濃度 (Figure 2.)

500mg 単回投与患者で Pattern1 に属する症例 (Case1-5) では内服後約 48 時間経過後の HD 直前の採血で血中濃度は 5.87-2.68 $\mu\text{g/ml}$ の範囲の結果が得られ平均で 4.18 $\mu\text{g/ml}$ であった。

また Pattern2 (内服後 72 時間後の採血) であった 1 例 (Case6) では血中濃度が 3.80 と透析前のトラフについては内服 48 時間後と 72 時間後で差はなかった。

Pattern3 (初回 500mg 内服後 48 時間後の HD 後に 250mg を内服し、その後さらに 48 時間後に 2 回目の 250mg 内服) の症例 (Case7,8) における血中濃度は 2.35 および 1.37 $\mu\text{g/ml}$ であった。

Pattern4 (初回 500mg 内服後 72 時間後の HD 後に、250mg を内服し、その後さらに 48

時間後に 2 回目の 250mg 内服) においては 2.77 であった。

4. 体重との相関 (Figure 3.)

Pattern1. および Pattern2. の 500mg 単回投与症例の血中トラフ濃度については体重との相関が明かであった ($R^2=0.9838$)。一方 HD 後に 250mg 追加投与をおこなった 3 症例は、いずれも単回投与後の症例より低いトラフ値を示した。HD により薬剤が除去されることで異常な蓄積は起こりにくいことが示唆された。

考察

今回、我々は維持血液透析患者における LVFX 透析前血中濃度 (トラフ値) を解析した。新潟大学医歯学総合病院においては 2010 年 11 月から LVFX500mg 錠の処方開始されたが、透析患者において 500mg 採用前後の処方例を検討したところ LVFX500mg 処方開始前 6 ヶ月において 15 症例 19 エピソードにおいて、①初日一回 100mg 一日 2 回で投与開始し以後連日 100mg1 回という投与法が 1 例、②100mg1 回連日が 8 例、11 エピソード、③一回 100mg 一日 2 回を連日行う投与法が 5 症例 6 エピソード、④一回 200mg1 日回連日の投与法が 1 例であった。そして 500mg 処方開始後の 6 ヶ月の使用例 10 症例 15 エピソードの内訳は①100mg 連日が 3 症例 7 エピソード、②100mg 隔日 (透析後) が 1 例、③250mg1 回隔日 (HD 後) が 2 例、④500mg 単回投与が 1 例 2 エピソード、⑤初日 500mg 以後 HD 後に 250mg を使用した症例が 3 例であった。新剤形が使用できるようになってからも旧剤形がのこっていたこともあり、2010 年 3 月までは 100mg 錠による処方も行われていたがその後は HD 後に初日 500mg 錠一日一回以後、維持量として 250mg 錠 HD 後に追加投与する使用法のみとなっている。

しかし、HD 患者におけるこの初日 500mg、維持量 250mg 投与については日本人におけるデータがきわめて少ないため、体内動態について検討することは意義があると考えた。

これまでの報告¹¹⁾⁻¹⁴⁾では LVFX は経口投与におけるバイオアベイラビリティが 99%で、組織への良好な移行性があり、健康成人に対して 500mg を単回投与した場合の最大血中濃度は 5mg/L から 7mg/L の範囲とされている。年齢や性別による差もみられるが、用量を調節するほどではなく、主に腎機能によって半減期や AUC が増大するとされている。

本邦における浦田らによる血液透析患者5症例における検討でも C_{max} は $6.7 \pm 1.7 \mu\text{g/ml}$ で、健常人における報告と大きな変動がないことがしめされている⁷⁾。

今回の検討では、 C_{max} が腎機能によって大きく影響を受けないということを考慮しトラフ値の測定によって薬剤の体内動態を検討することとした。

また、一般的にキノロン系抗菌薬の治療効果に相関する薬物動態学 (Pharmacokinetics, PK) と薬力学 (Pharmacodynamics, PD) パラメータは 24 時間 AUC と最小発育阻止濃度 (MIC) の比 (AUC/MIC) であることが報告¹⁵⁾⁻¹⁷⁾されており、治療効果の面で考えると HD 患者においては健常人以上の AUC/MIC 値が得られるはずであり、今回の検討では有効性についてというよりも薬剤の蓄積による有害事象の発現の有無に重点をおくこととした。

単回投与患者における透析前血中濃度の平均は Pattern 1 で $4.18 \pm 1.35 \mu\text{g/ml}$ 、Pattern 2 の 1 例は $3.80 \mu\text{g/ml}$ と有意な差はなく、48 時間から 72 時間の間にかけて長時間 LVFX は高濃度で推移していることがわかる。既報⁷⁾でも血中半減期は $51.4 \pm 6.7(\text{hr})$ と報告されており、同様の血中濃度推移であると考えられる。

500mg 投与後さらに透析後に 250mg の追加投与をおこなった症例についてみるとトラフ血中濃度は Pattern3 で $2.35 \mu\text{g/ml}$ と $1.37 \mu\text{g/ml}$ 、Pattern4 で $2.77 \mu\text{g/ml}$ であった。初日 500mg、2 日目以降透析後 250mg 追加投与という推奨用量における今回のトラフ値の検討では異常な薬剤蓄積は認めず、むしろ透析によって除去され、かつ 250mg 投与のため C_{max} が低く、次回透析直前のトラフが低い可能性が示唆された (figure3)。

一方で体重と 500mg 単回投与後のトラフ値には明かな相関関係が認められた (Figure3)。 C_{max} については大きな差がないことから、AUC は低体重であるほど高くなると考えられる。

海外の報告でも年齢や性別で体格や皮下脂肪等の差による AUC の変化は指摘されてはいないが用量を変更する程ではないと結論されている¹³⁾。しかし、日本人透析患者は通常の健常人に比し、高齢、低体重であることも多く、有効性 (AUC/MIC) を維持しつつ減量が可能な症例も考えられるかもしれない。またさまざまな合併症をもつこともあるため薬剤の使用に際しての有害事象の発現にはより注意が必要であろう。今回のエントリー症例については特記すべき有害事象はみられておらず、安全性については問題ないと考えられるが、

海外において血液透析患者における levofloxacin による rhabdomyolysis の報告¹⁸⁾もあり、高用量投与における安全性については今後も注意深く観察していく必要があると考える。

最後に今回の検討は症例数も少なく、さらに短期間の使用例が主体であったため、透析患者においても特に高齢者、低体重患者におけるさらなるデータの蓄積が必要と考える。

謝辞：稿を終えるにあたり、研究の機会を与えて下さいました新潟大学大学院医歯学総合研究科生体機能調節医学専攻内部環境医学講座 成田一衛教授、ご指導いただきました新潟大学医歯学総合病院感染管理部 田邊嘉也准教授はじめ、本試験の実施に際し、ご参加いただいた下記施設の責任医師の先生方に深謝いたします。

(敬称略、試験実施当時の所属)

大澤 豊 (医療法人 新潟臨港保険会新潟臨港病院)

近藤大介 (新潟市民病院)

島田久基 (社会福祉法人 新潟市社会事業協会 信楽園病院)

森岡良夫 (新潟医療生活協同組合 木戸病院)

文献

- 1) Yokota S, Sato K, Yoshida S, Fujii N. Molecular epidemiology of fluoroquinolone-resistant *Streptococcus pneumoniae* in Japan. *Kansenshogaku Zasshi* 78:428-34, 2004
- 2) Kohno S, Watanabe A, Aoki N, Niki Y, Kadota J, Fujita J et al. Clinical response of levofloxacin 500 mg qd to respiratory tract infection. *Jpn. J. Chemother.* 57:20-33, 2009
- 3) Matsumoto T, Yasuda M, Arakawa S, Monden K, Muratani T, Hori S. Clinical response of levofloxacin 500 mg qd to complicated urinary tract infection—efficacy of 7- and 14-day administration— *Jpn. J. Chemother.* 57: 34-46, 2009
- 4) Hanaoka K, Kawahara K, Nagashima S, Hori S. Levofloxacin 500 mg pharmacokinetics in patients with impaired renal function. *Jpn. J. Chemother.* 57:12-19, 2009
- 5) Umeda M, Izumi N, Yamamoto M, Gotoh T, Nogami K, Mimura K et al. Pharmacokinetics of levofloxacin in hemodialyzed patients. *Touseki-kaishi.* 30:109-115, 1997
- 6) Tsuruoka S, Yokota N, Hayasaka T, Saito T, Yamagata K. Pharmacokinetics of multiple-dose levofloxacin in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 58:498-499, 2011
- 7) Urata M, Ota M, Kitamura Y, Sai Y, Okamura M, Inariba H et al. Pharmacokinetics of High dose Levofloxacin in Japanese patients undergoing maintenance Hemodialysis. *TDM kenkyu* 29:47-52, 2012
- 8) Sowinski KM, Lucksiri A, Kays MB, Scott MK, Mueller BA, Hamburger RJ. Levofloxacin Pharmacokinetics in ESRD and removal by the cellulose acetate high performance-210 hemodialyzer. *Am J Kidney Dis* 42:432-349, 2003
- 9) Hansen E, Bucher M, Jakob W, Lemberger P, Kees F. Pharmacokinetics of levofloxacin during continuous veno-venous hemofiltration. *Intensive Care Med.* 27:371-375, 2001
- 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.* 563:313-322, 1991

11) Turnidge J. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of fluoroquinolones. *Drugs.* 58:29-36, 1999

12) Rodvold KA, Neuhauser M. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of fluoroquinolones *Pharmacotherapy.* 21:233-252, 2001

13) Chien SC, Chow AT, Natarajan J, Williams RR, Wong FA, Rogge MC et al. Absence of age and gender effects on the pharmacokinetics of a single 500-milligram oral dose of levofloxacin in healthy subjects. *Antimicrob Agents Chemother.* 41:1562-1565, 1997

14) Nicolle LE. Quinolones in the aged. *Drugs.* 58: 49-51, 1999

15) Lister PD, Sanders CC. Pharmacodynamics of levofloxacin and ciprofloxacin against *Streptococcus pneumoniae*. *J Antimicrob Chemother.* 43:79-86, 1999

16) Lacy MK, Lu W, Xu X, Tessier PR, Nicolau DP, Quintiliani R, et al. Pharmacodynamic comparisons of levofloxacin, ciprofloxacin, and ampicillin against *Streptococcus pneumoniae* in an in vitro model of infection. *Antimicrob Agents Chemother* 43 672-677, 1999

17) Andes D, Craig WA. Animal model pharmacokinetics and pharmacodynamics: a critical review. *Int J Antimicrob Agents* 19:261-268, 2002

18) Gupta A, Guron N, Harris M, Bell R. Levofloxacin-induced rhabdomyolysis in a hemodialysis patient. *Hemodial Int.* 16:101-103, 2012

Figure Legends

Table 1

Summary of Case Profiles

Fig. 1

Schedule of taking LVFX and blood sample collection.

Pattern 1; Single Dose of 500mg tablet on Day 1 after HD and Blood collection on day3 before HD.

Pattern 2 Single Dose of 500mg tablet on Day1 after HD and Blood collection on day4 before HD.

Pattern 3 Taking a 500mg tablet on Day1 after HD and continued additional 250mg tablet twice after HD in every 48hr.

Pattern 4 Taking a 500mg tablet on Day1 after HD and next administration of 250mg tablet on day4 and day6 (after scheduled HD)

Table 2

Summary of plasma concentration in each pattern

Fig. 2

Plasma concentration of LVFX before Hemodialysis

Fig. 3

Correlation between serum LVFX concentration and Dry Weight

Abbreviation: DW, dry weight

Figure 1. Schedule of taking LVFX and blood sample collection

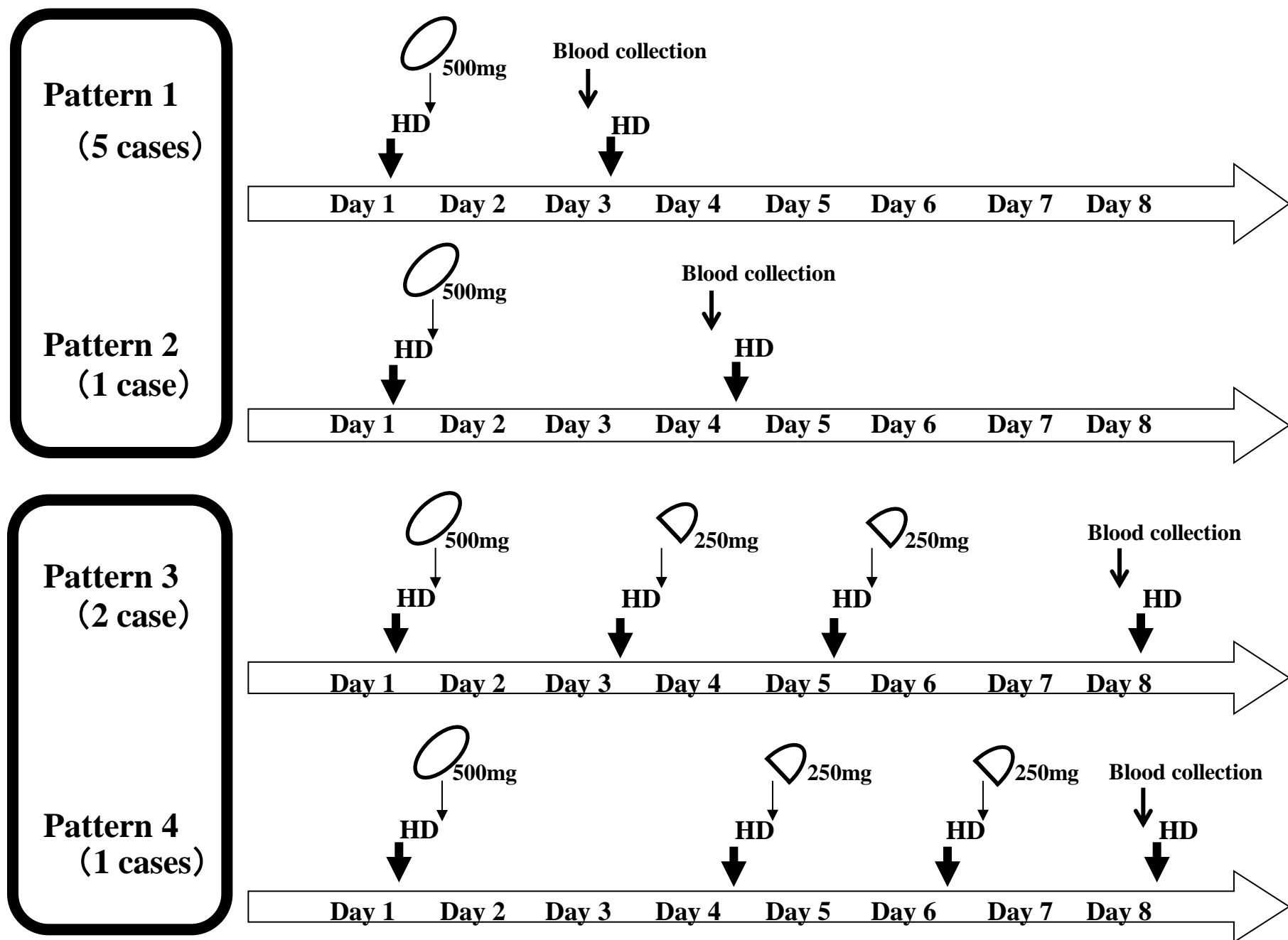


Table1. Summary of Case Profiles

CASE	Gender	Age(y.o.)	BW(kg)	BL(cm)	Disease classification	C min($\mu\text{g/ml}$)	p.o. schedule
1	M	51	49.5	163	Folliculitis	4.52	Pattern 1
2	F	73	38.2	147	Pharyngitis/Laryngitis	5.87	Pattern 1
3	M	80	45	158	Pharyngitis/Laryngitis	4.90	Pattern 1
4	M	49	71	174	Pharyngitis/Laryngitis	2.68	Pattern 1
5	M	49	65	165	Pharyngitis/Laryngitis	2.93	Pattern 1
6	M	70	56.5	161	Pharyngitis/Laryngitis	3.80	Pattern 2
7	M	45	70	172.1	Infectious colitis	2.35	Pattern 3
8	M	59	52.5	168.5	phlegmone	1.37	Pattern 3
9	F	64	59.5	147.2	phlegmone	2.77	Pattern 4
Mean \pm SD		60 \pm 12.4	56.4 \pm 11.2	161.8 \pm 9.7		3.46 \pm 1.42	

Table2. Summary of plasma concentration in each pattern

Dose		n	Mean Cmin($\mu\text{g/ml}$)
500 mg (single dose)	Pattern 1 (case 1-5)	5	4.18 (± 1.35)
	Pattern 2 (case 6)	1	3.80
500mg - 250mg - 250mg	Pattern 3 (case7, 8)	2	1.86
	Pattern 4 (case 9)	1	2.77
Total		9	
Mean (\pm SD)			3.46 (± 1.42)

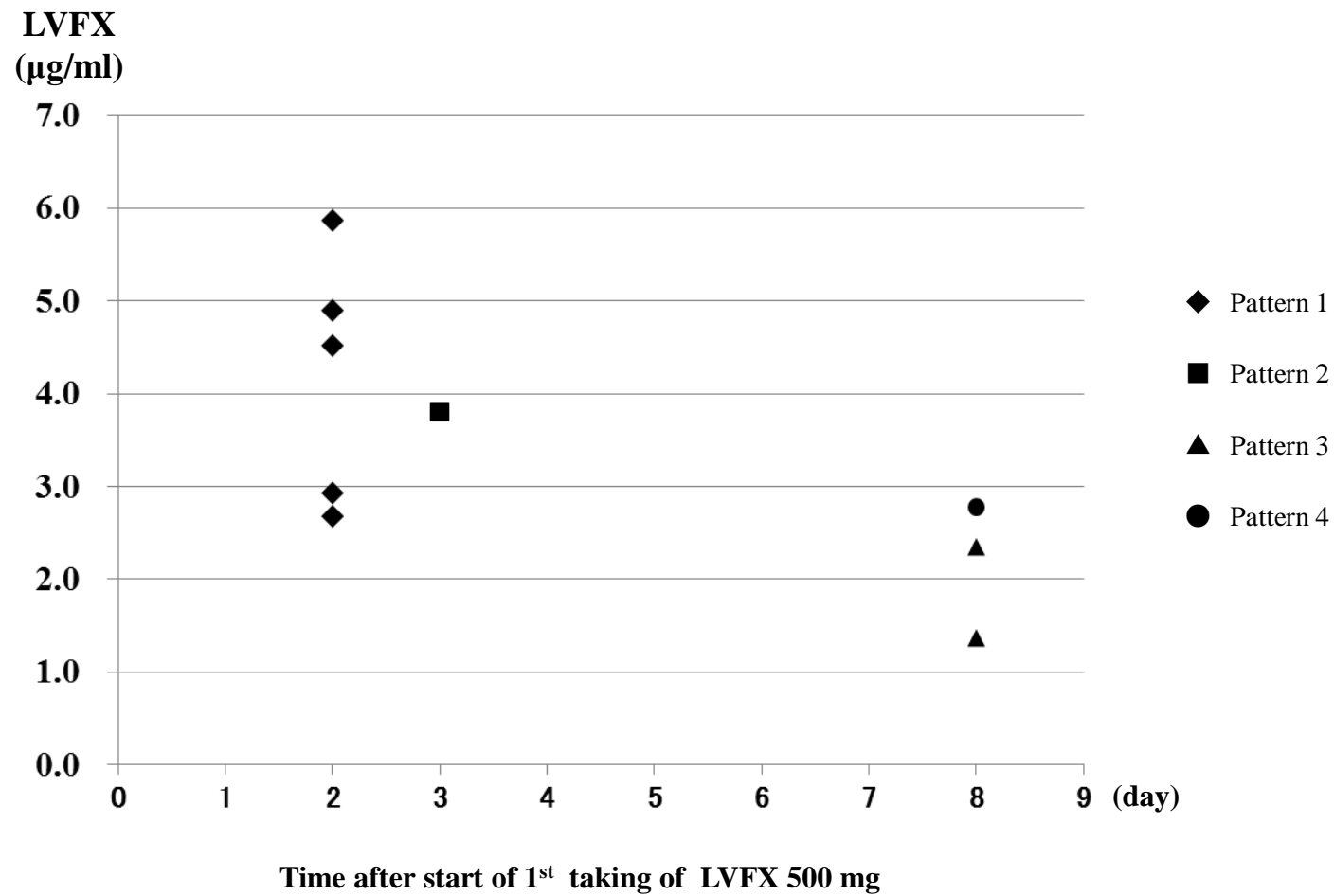


Figure 2. Plasma concentration of LVFX before Hemodialysis

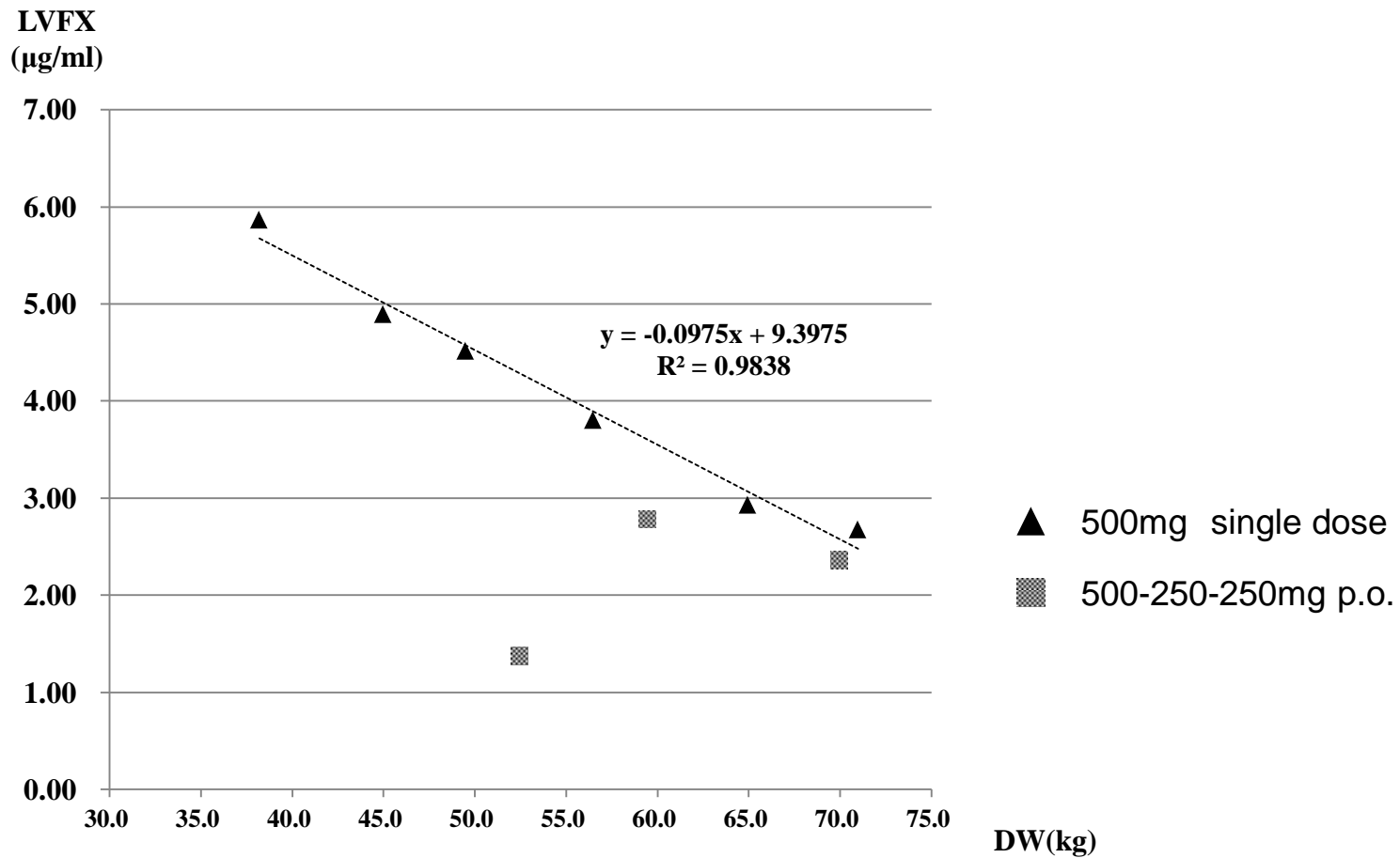


Figure 3. Correlation between serum LVFX concentration and Dry Weight

DW : dry weight