

Levofloxacin(DR-3355)およびOfloxacinのヒトにおける血中動態並びに腎排泄挙動の比較

神谷 晃¹⁾

山口大学病院薬剤部*

山下真寿男・高木伸介・荒川創一

守殿貞夫

神戸大学泌尿器科学教室

¹⁾論文執筆者

光学異性体の複合体であるofloxacin(OFLX)の抗菌活性本体は、その*l*-体のlevofloxacin(LVFX, DR-3355)であることが知られている¹⁾。しかし、光学異性体間の体内動態の相違については予測が困難であるため、実測により明らかにする必要がある。そこで、LVFXの体内動態、特に腎排泄挙動の詳細を明らかにするため、健康成人男子を対象とした試験を実施した。

7名の被験者に対し、LVFX 100mg, OFLX 200mg, LVFX 100mg+OFLX 200mgの順に3回の経口投与試験を行い、投与後735分まで採血・採尿を繰り返した。*l*-体であるLVFX単独投与時には、血中・尿中共に*d*-体は検出されず、*d*-、*l*-体の1:1の複合体であるOFLX単独投与時には、血中・尿中共に*d*-体と*l*-体が同量検出され、LVFXとOFLX同時投与では、血中・尿中共に*l*-体が*d*-体の2倍検出された。従って、体内での光学異性体間の相互変換、即ち、*d*-体⇌*l*-体の変換は無視し得るものと推察された。

体内動態については、血中薬物動態、尿中薬物排泄速度、尿中薬物排泄量のいずれにおいても*d*-体と*l*-体での差は認められなかった。また、腎排泄挙動を、糸球体ろ過、尿細管分泌、尿細管再吸収の3方向の輸送に分離した定量的解析の結果も*d*-体と*l*-体での差は認められず、その挙動はOFLXでの報告値²⁾とほぼ一致した。

従って、OFLXの*l*-体のみを含有するLVFXの腎挙動は、OFLXと同様であり、その排泄には尿細管分泌が大きく関与していることが明らかとなった。また、LVFXの体内動態全般もOFLXとほぼ同様であり、疾患時の投与方法については、OFLXでの知見を参照することが可能であると考えられた。

Key words : Levofloxacin, DR-3355, Ofloxacin, 光学異性体, 尿中排泄

Ofloxacin(OFLX)は、Fig. 1のような構造を持つ光学異性体の1:1の複合体で、経口投薬可能でありかつ抗菌スペクトルが広いため、临床上繁用されている。OFLXの吸収はほぼ完全であり、体内からの主消失経路は、腎から尿中への排泄であることが知られている³⁾。またその抗菌力から、尿路感染症の治療にも用いられている。しかし腎機能が低下している患者では、OFLXの排泄変動が考えられるため、OFLXの腎挙動は詳細に検討されている²⁾。

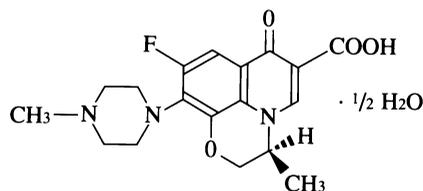


Fig. 1. Chemical structure of levofloxacin.

我々は、ヒトにも適用し得る薬物腎排泄挙動の定量

的解析法を確立し⁴⁾、各種薬物に対して応用してきた⁵⁻⁷⁾。このうちOFLXでは、その排泄に対して尿管分泌の寄与が大きいことも報告した²⁾。

一方、levofloxacin(LVFX, DR-3355)は、光学異性体の複合体であるOFLXのうち、その活性本体である l -体(Fig. 1)のみからなる化合物である¹⁾。従って、その活性はOFLXの2倍強く、強力な抗菌剤といえる。また、最近の定量法の進歩に伴い、多くの光学異性体間の薬物体内動態が明らかにされてきたが、両者の体内動態が異なる薬物もあれば⁸⁾、全く同じものもあることが予想されるなど、その規則性について明らかにされておらず、個々の薬物についての検討を持つ以外にないのが現状といえる。

そこで我々は、光学異性体の複合体であるOFLXとその l -体のみからなるLVFXとを用い、光学異性体間を分離定量して、 d -体と l -体との体内動態の解明を試みることにした。ここで、OFLXはそのほとんどが腎から排泄されるので、腎排泄挙動については特に詳細な解析を行った。

I. 材料と方法

1. 対象

健康成人男子ボランティア7名を対象とした。対象者には予め本試験の意義、予測される副作用、同意後の撤回など、被験者の人権擁護に関し必要な事項を十分説明した後、文書をもって同意を得た。また、キノロン系薬物に対するアレルギーおよび過敏症の既往のあるもの、他の薬物を長期間服用しているもの、および事前の検査(問診、理学的検査、血液検査、血液生化学的検査)で異常のあるものは除外した。

2. 試験薬剤および併用薬剤

試験薬剤としては、LVFX 100mg錠およびOFLX

100mg錠を用いた。また、併用薬剤の使用は禁止した。

3. 試験方法

一般臨床検査は、試験開始2週間前に、事前検査として行い、その後は、試験開始直前および開始後24時間目に各試験毎に行った。

試験は3回のクロスオーバー法で実施し、各試験の間隔を1週間とした。各被験者は、試験1ではLVFX 100mg(LVFX錠を1錠)、試験2ではOFLX 200mg(OFLX錠を2錠)、試験3ではLVFX 100mgおよびOFLX 200mgを服用した。なお、試験薬剤は空腹時に水100mlとともに単回経口投与した。

試験薬剤投与直前および投与後735分まで、採血・採尿を繰り返した。スケジュールの詳細は前報²⁾とほぼ同様である(Fig. 2)。血液については、上腕静脈より1回5mlを採取した(ただし、薬剤投与後1および3時間目の採血については、蛋白結合率測定のため8mlとした)。採血は、血中濃度と尿中排泄の時間的なズレを考慮して、採尿区間の中間点より2分前に行うようにした²⁾。採取した血液は遠心分離後、血清を採取して定量時まで -20°C にて凍結保存した。

尿試料は、採尿定刻に採尿終了となり、かつ残尿のないように全尿を採取し、正確にその容量を記録した。各時間に採取した尿はよく混和した後、各10mlを分取して定量時まで -20°C にて凍結保存した。

4. 一般臨床検査および自覚症状・他覚所見

事前および試験期間中の検査は以下の項目について行った。即ち、問診による自覚症状、他覚所見のチェックとともに、理学的検査として、身長、体重、血圧、脈拍数、体温の検査を行った。また臨床検査では血液学的検査として、赤血球数、血色素量、ヘマトクリット値、白血球数、白血球分画、血小板数、血液生化学

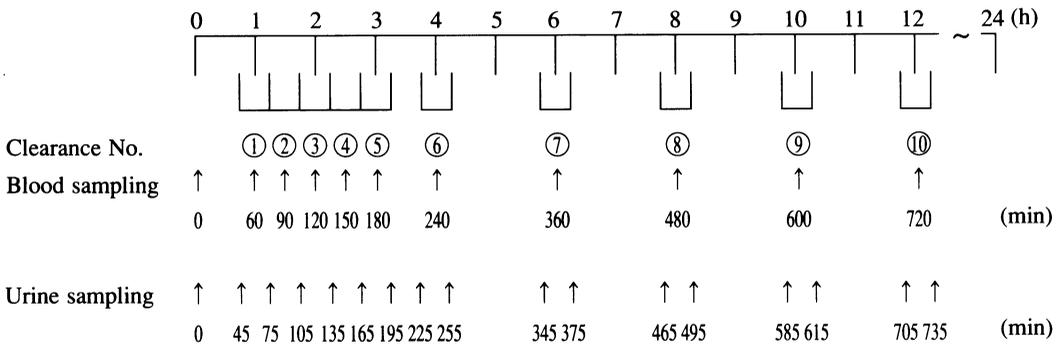


Fig. 2. Sampling intervals of blood and urine.

的検査として、GOT, GPT, AI-P, LDH, γ -GTP, ビリルビン(直接, 総), BUN, クレアチニンクリアランス, 尿検査として、蛋白, 糖, 沈査, その他の項目としてHBs抗原の測定を行った。各臨床検査値の測定は、(株)SRLに依頼した。

5. 定量法とデータの解析法

血清中および尿中のLVFXおよびOFLXの定量はHPLC法によって行った⁹⁾。なお、本試験の濃度測定限界は0.010 μ g/mlであった。

また、蛋白結合率の測定は、分離した血清を沸騰洗浄した透析膜(Visking社製)にとり、2000rpm 60分間、遠心限外ろ過し、ろ液中薬物濃度を測定し、血清蛋白遊離薬物濃度とした。

血中濃度については、台形法により血中濃度-時間曲線下面積(AUC), 平均滞留時間(MRT)を求め、みかけの全身クリアランス(CL_{TB})を計算した。

腎クリアランス値を用いた腎排泄挙動の詳細な解析については、前法に従い、以下の式を用いて行った^{2,5-7)}。

$$\text{Excretion Ratio} = \frac{U \cdot V}{\text{GFR} \cdot S_f}$$

$$= \left(1 + \frac{V_{\max}}{(K_m + S_f) \cdot \text{GFR}} \right) \cdot (1 - R)$$

ここで、Excretion Ratioは薬物の非蛋白結合補正腎クリアランス比、 $U \cdot V$ は尿中薬物排泄速度、GFRは糸球体ろ過速度、 S_f は血清中遊離薬物濃度、 V_{\max} は薬物の尿細管最大分泌速度、 K_m は薬物の尿細管分泌の親和性、 R は薬物の尿細管再吸収率を表わす。

データは平均値 \pm 標準偏差で示し、統計的解析は分散分析で行った。

II. 結 果

1. 一般検査

いずれの臨床検査値においても、事前検査と試験中の検査値の間に有為な変化は認められなかった。また、いずれの値も正常値の範囲内であった。

また、自覚症状および他覚所見における異常も検出されなかった。

2. 血中濃度・尿中排泄速度の経時変化

3回の試験における7名の*d*-体および*l*-体の血中濃度の平均値の経時変化をFig. 3に示した。LVFX単独投与時には、*l*-体のみが測定され、*d*-体は検出されなかった。一方、OFLX単独投与時には、*d*-体と*l*-体

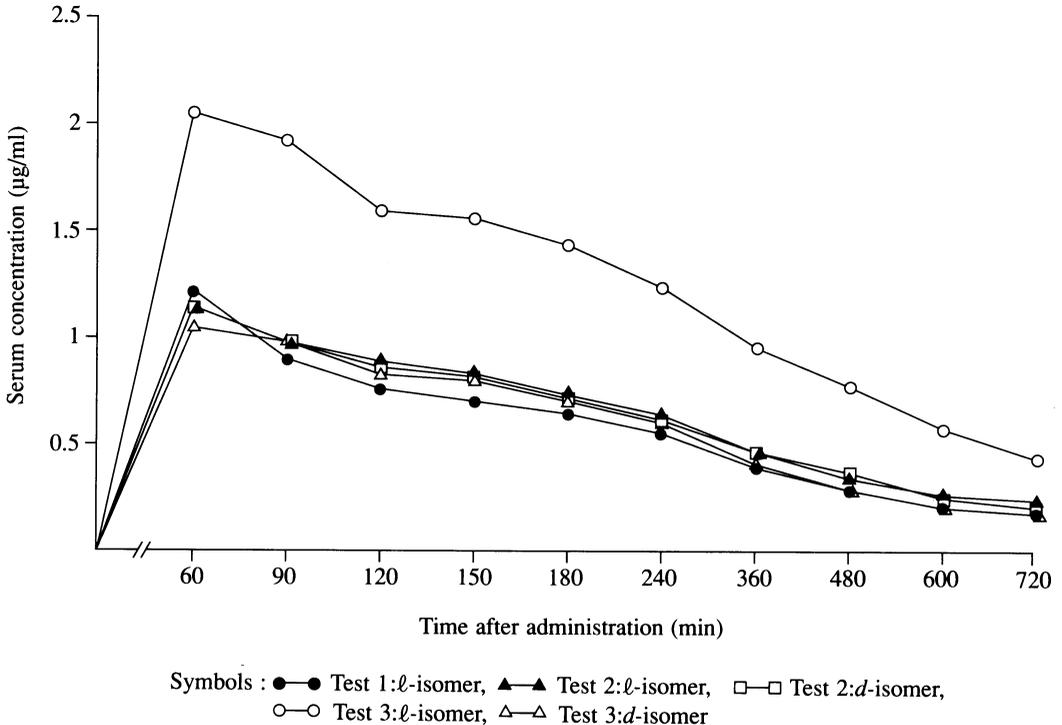


Fig. 3. Mean serum concentration of *d*- and *l*-isomers after oral administration of levofloxacin and/or ofloxacin.

の双方が検出され、いずれの時間においても両者の濃度に差は認められなかった。また、LVFXとOFLXを同時に投与した場合は、*d*-体と*l*-体の双方が検出され、*l*-体のAUCは*d*-体のAUCの約2倍の値を示した。更に、*d*-体と*l*-体のMRTでは、両者の間および3回の試験の間に、*d*-体と*l*-体のAUC和から計算したCL_{TB}では、3回の試験の間にいずれも有為な差は認められ

なかった(Table 1)。

尿中排泄についてもFig. 4に示すように、*d*-体と*l*-体との間には血中と同じ現象が認められた。即ち、LVFX単独投与時にはいずれの時間においても*d*-体は検出されず、OFLX単独投与時には*d*-体と*l*-体の双方の濃度に差は認められず、同時投与した場合は*l*-体の回収量は*d*-体の回収量の約2倍の値を示した。

Table 1. Pharmacokinetic parameters of levofloxacin and ofloxacin (Mean \pm S.D.)

Test No. and type of isomer	AUC ¹⁾ (mg·min/ml)	MRT ²⁾ (min)	CL _{TB} ³⁾ (ml/min)	Urinary recovery (%)
1: <i>l</i> -	313 \pm 19	270 \pm 9	320 \pm 20	60.5 \pm 5.5
2: <i>l</i> -	360 \pm 34	276 \pm 11	290 \pm 29	67.8 \pm 6.4
2: <i>d</i> -	335 \pm 34	265 \pm 13		
3: <i>l</i> -	725 \pm 67	289 \pm 12	281 \pm 27	63.8 \pm 6.9
3: <i>d</i> -	352 \pm 39	293 \pm 36		

¹⁾ AUC : area under the serum concentration-time curve

²⁾ MRT : mean residence time

³⁾ CL_{TB} : total body clearance

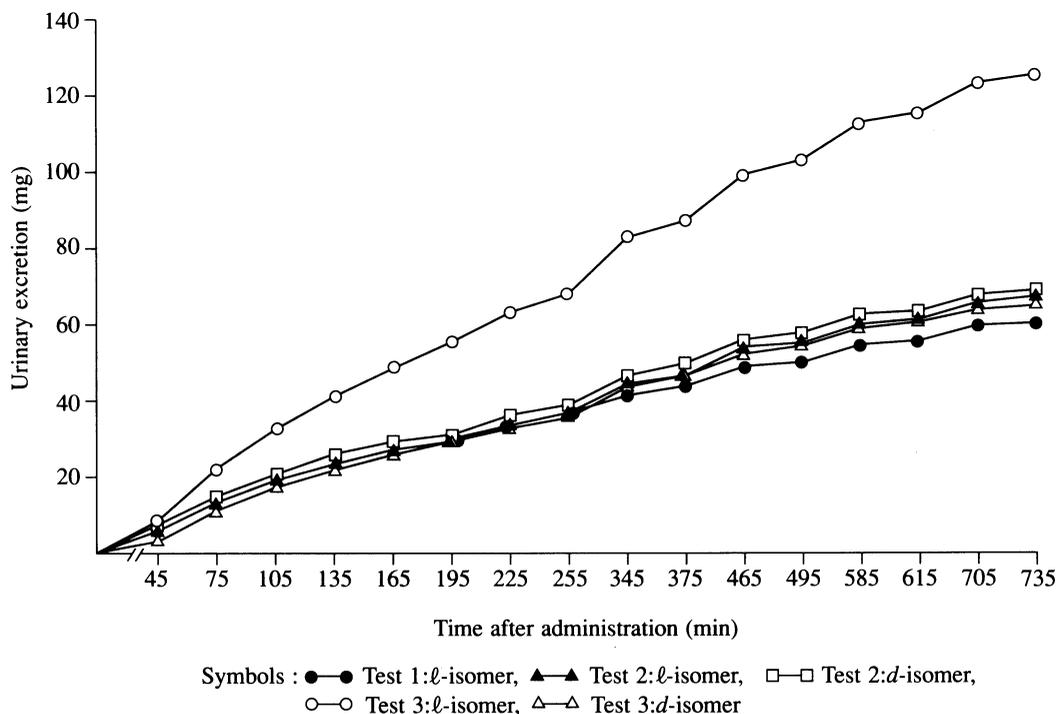


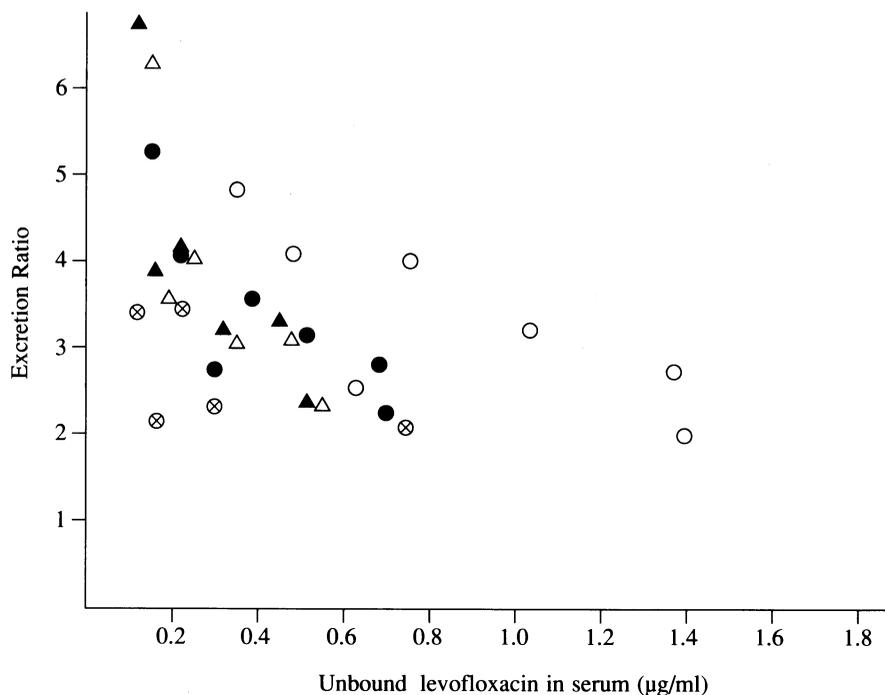
Fig. 4. Cumulative urinary excretion of *d*- and *l*-isomers after oral administration of levofloxacin and/or ofloxacin.

3. 腎クリアランス値の変化と腎排泄挙動

蛋白結合率で補正した腎クリアランス比である Excretion Ratio と S_f との関係を Subject A の 3 回の試験データで代表して示した (Fig. 5)。*d*-体と *l*-体の双方ともに、血中濃度の低下に伴い腎クリアランス比が上

昇した。同様の傾向が他の 6 名のデータでも得られた。

腎排泄挙動の詳細な解析では、腎排泄に関するパラメータは *d*-体と *l*-体との間および各投与間に有為な差は認められなかった (Table 2)。



Symbols : ⊗ Test 1: *l*-isomer, △ Test 2: *l*-isomer, ▲ Test 2: *d*-isomer, ○ Test 3: *l*-isomer, ● Test 3: *d*-isomer

Fig. 5. Renal clearance of *d*- and *l*-isomers after oral administration of levofloxacin and/or ofloxacin in subject A.

Table 2. Renal tubular secretion and reabsorption parameters of levofloxacin and ofloxacin (Mean \pm S.D.)

Test No. and type of isomer	$V_{max}^{1)}$ ($\mu\text{mol}/\text{min}$)	$K_m^{2)}$ (μM)	$R^{3)}$
1: <i>l</i> -	0.42 ± 0.20	0.52 ± 0.37	0.15 ± 0.10
2: <i>l</i> -	0.45 ± 0.25	0.75 ± 0.35	0.25 ± 0.15
2: <i>d</i> -	0.49 ± 0.20	0.43 ± 0.29	0.31 ± 0.21
3: <i>l</i> -	0.38 ± 0.19	0.81 ± 0.49	0.19 ± 0.13
3: <i>d</i> -	0.36 ± 0.26	0.62 ± 0.31	0.21 ± 0.18

¹⁾ V_{max} : maximum velocity of secretion

²⁾ K_m : Michaelis constant

³⁾ R : reabsorption fraction

Ⅲ. 考 察

光学異性体の体内動態に関しては、その相違の規則性に関する情報は見あたらず、各薬物毎の検討が必要な状況にある。OFLXとLVFXについても同様であり、体内動態の相違については実際の試験によって証明する以外に方法はない。そこで我々は、7名の被験者に対し、*l*-体のみからなるLVFX 100mg、*d*-体、*l*-体の1:1の混合体であるOFLX 200mg、およびLVFX 100mgとOFLX 200mgの同時投与の順に3回の経口投与試験を行い、投与後735分まで採血・採尿を繰り返し、体内動態、特に腎排泄の詳細について検討した。

LVFX単独投与時には、血中・尿中共に*d*-体は検出されず、OFLX単独投与時には、血中・尿中共に*d*-体と*l*-体が各採取時点とも同量検出され、LVFXとOFLX同時投与では、血中・尿中共に各採取時点で*l*-体が*d*-体の2倍検出された(Fig. 3, Fig. 4, Table 1)。従って、体内での光学異性体間の相互変換、即ち、*d*-体⇌*l*-体の変換は無視し得るものと推察された。

体内動態については、*d*-体と*l*-体との間で、MRTに差は認められず、また、3回の試験の間でのCL_{TR}にも差は検出されなかった(Table 1)。これらの結果から、*d*-体と*l*-体の体内動態はほぼ同じであると考えられた。

OFLXの主消失経路は腎排泄であることが知られているので、腎排泄挙動の詳細についても比較検討した。その結果、薬物腎挙動を、糸球体ろ過、尿細管分泌、尿細管再吸収の3方向の輸送に分離した定量的解析の結果も*d*-体と*l*-体での差は認められなかった(Table 2)。また、その解析パラメータはOFLXでの報告値とはほぼ一致した²⁾。従って、OFLXの*l*-体のみを含有するLVFXの腎挙動は、OFLXと同様であり、その排泄には尿細管分泌が大きく関与していることが明らかとなった。

以上、ヒトにおけるLVFXとOFLXの体内動態について比較検討したところ、LVFXの体内動態は、腎排泄の詳細を含めてOFLXとほぼ同様であることが明らかとなった。従って、疾患時の投与方法についても、OFLXでの知見を参照することが可能であると考えられた。

文 献

1) Hayakawa I, Atarashi S, Yokohama S, Imamura

M, Sakano K, and Furukawa M: Synthesis and antibacterial activities of optically active ofloxacin. *Antimicrob Agents Chemother* 29: 163 ~ 164, 1986

- 2) Nomura H, Tsumura M, Tachizawa H, Kamiya A, Okumura K, and Hori R: Quantitative investigation on renal handling of ofloxacin in man. "Ofloxacin: A new quinolone antibacterial agent", Ed by Mitsuhashi S, Daikos GK, Univ. Tokyo Press, Tokyo, pp. 49~59, 1986
- 3) Nakashima M, Uematsu T, Kanamaru M, Okazaki O, Hashimoto S, and Tachizawa H: Pharmacokinetics of DR-3355, a new quinolone, in healthy volunteers. *Program Abstr. 28th ICAAC. abst. No. 951, 1988*
- 4) Hori R, Sunayashiki K, and Kamiya A: Pharmacokinetic analysis of renal handling of sulfamethizole. *J. Pharm. Sci.* 65: 463 ~ 465, 1976
- 5) Kamiya A, Okumura K, and Hori R: Quantitative investigation on renal handling of drugs in rabbits, dogs, and humans. *J. Pharm. Sci.* 72: 440~443, 1983
- 6) Hori R, Okumura K, Kamiya A, Nihira H, and Nakano H: Ampicillin and cephalexin in renal insufficiency. *Clin. Pharmacol. Ther.* 34: 792 ~ 798, 1983
- 7) Kamiya A, Miyata T, Saito I, Okumura K, and Hori R: Renal handling of aztreonam, a monobactam antibiotic, in rabbits and humans. *Pharmacometrics* 30: 31~35, 1985
- 8) Silber B, Holford NHG, and Riegelman S: Stereoselective disposition and glucuronidation of propranolol in humans. *J. Pharm. Sci.* 71: 699~704, 1982
- 9) Okazaki O, Aoki H, and 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

SERUM CONCENTRATION AND RENAL HANDLING OF
LEVOFLOXACIN (DR-3355) AND OFLOXACIN IN VOLUNTEERS BY A
CROSS-OVER STUDY

Akira Kamiya

Department of Pharmacy, Yamaguchi University Hospital,
1144 Kogushi, Ube-City 755, Japan

Masuo Yamashita, Shinsuke Takagi, Souichi Arakawa and Sadao Kamidono
Department of Urology, Kobe University School of Medicine

The serum concentration profile and renal handling of ofloxacin (OFLX), which is a 1:1 mixture of optical isomers, and levofloxacin (LVFX, DR-3355), which is the pure ℓ -isomer of OFLX, were investigated by simultaneous quantitative analysis of both isomers with HPLC in seven healthy male volunteers. Each subject was orally administered three test drugs over a three-week period in the order of LVFX 100 mg, OFLX 200 mg, and LVFX 100 mg + OFLX 200 mg as a cross-over study. Each drug was administered once with a one-week washed period before administering the next drug. Only the ℓ -isomer was detected in both the serum and urine after LVFX administration.

Similar concentrations of the d -isomer and ℓ -isomer were observed in both the serum and urine at each sampling point after OFLX ingestion.

In the case of coadministration of LVFX and OFLX, the concentration of the ℓ -isomer was always two times higher than that of the d -isomer in both serum and urine. These results are a reflection of the administered dose of each isomer. Therefore, interconversion of the d -isomer and ℓ -isomer in the body can be neglected.

The area under the serum concentration-time curves, the mean residence times and the total body clearances of both isomers after three different doses suggest that the biological fates of both isomers are the same in humans.

The renal clearance values and quantitative investigation of renal handling of both isomers, i.e., separate investigation of glomerular filtration, renal tubular secretion and renal tubular reabsorption, also indicated the same disposition pattern.