

血液透析患者におけるレボフロキサシンの薬動力学

梅田 優 泉 暢 英* 山本 光浩* 後藤 毅*
野上 耕太郎 三村 嘉寿男 長谷川 宏之** 山田 明甫**
野上病院腎センター 公立忠岡病院人工透析室* 第一製薬株式会社学術情報第2部**

key words : レボフロキサシン, 血液透析患者, 薬物動態

〈要旨〉

オフロキサシン (OFLX) の光学活性体であるレボフロキサシン (LVFX) の抗菌力, 薬物動態を血液透析 (HD) 患者で検討した. LVFX の阻止円面積は $1\sim 2\ \mu\text{g}/\text{ml}$ の濃度範囲内では OFLX の約 1.3~1.6 倍を示した. HD 時の LVFX クリアランスは平均 $113.6\ \text{ml}/\text{min}$, ふるい係数は 0.74 でダイアライザー (FB 130 U, PS 1.3 UW) による差はみられなかった. LVFX クリアランス値は, urea, Cr, P の実測クリアランス値のそれぞれ約 64.1, 67.9, 66.0% に相当した. HD 患者における LVFX の生物学的半減期は, HD 施行時平均約 6.3 時間, 非 HD 時約 55.4 時間で, LVFX 初期濃度と HD による低下率, 半減期には相関性がみられなかった. LVFX 隔日投与と 4 日連日投与群ではともに LVFX の血中残存がみられた. 4 日間連日投与後の HD 後 LVFX 濃度は $1.34\pm 0.60\ \mu\text{g}/\text{ml}$ であった. 以上から HD 患者における LVFX の薬物動態の特性が明らかになり, 短期投与時の投与方法の目安として 100 mg 4 日間連日投与が妥当であろうと考えられた.

Pharmacokinetics of levofloxacin in hemodialyzed patients

Masaru Umeda, Nobuhide Izumi*, Mitsuhiro Yamamoto*, Tsuyoshi Gotoh*, Koutarou Nogami, Kazuo Mimura, Hiroyuki Hasegawa**, Akimoto Yamada**

Kidney Center, Nogami Hospital, Department of Hemodialysis; Tadaoka Municipal Hospital*; Daiichi Pharmaceutical Co.**

Levofloxacin (LVFX) is a new antibacterial agent derived from ofloxacin (OFLX). We measured and compared the growth inhibitory rings for several bacterial strains for each drug and also studied the pharmacokinetics of LVFX in patients undergoing hemodialysis (HD). The growth inhibitory ring of LVFX was about one and half times as large as that of OFLX. We monitored the serum concentration of LVFX during HD therapy in 13 patients after oral administration of 100 mg LVFX, to obtain the biological half life time ($T_{1/2}$), clearance (CL_{LVFX}) and sieving coefficient (SC_{LVFX}). The maximum LVFX concentration was $1.59\ \mu\text{g}/\text{ml}$ just before HD and had decreased to $0.99\ \mu\text{g}/\text{ml}$ by 4 hours of continuous HD therapy. CL_{LVFX} , SC_{LVFX} and $T_{1/2}$ were $113.6\ \text{ml}/\text{min}$, 0.74 and 6.3 hours, respectively, under the condition of HD therapy and $T_{1/2}$ was 55.4 hours on a non-dialyzed day. There was no significant difference in CL_{LVFX} between polysulfone and cellulose triacetate membranes. The HD patients received HD therapy every other day, allowing calculation of the recommended dosage of LVFX, 100 mg once a day for 4 days, from the multiple-dose study.

緒 言

レボフロキサシン^{1,2)} (LVFX; 商品名クラビット® 第一製薬) はニューキノロン系抗菌剤でラセミ体であるオフロキサシン (OFLX) の光学活性体である. 近年その立体選択的合成法が確立され, OFLX より強い抗

菌活性, 高い有効性を特徴^{3,4)}とし 1993 年 12 月より使用されている. LVFX も OFLX と同じく主として未変化体のまま腎臓から排出され⁵⁾, 血中半減期も比較的長い⁶⁾ため腎機能障害時の投与は注意を要すると思われる^{4,6)}. しかしとくに透析患者での薬物動態は不明でいまだ投与方法や安全性は確立されていない. そこで今回我々はまず *in vitro* で LVFX の抗菌力を OFLX

と比較し血中濃度の妥当性を推測した。次に血液透析 (HD) 患者での LVFX の透析性, 血中動態を検討した。また短期連日, 隔日投与時の血中濃度の推移を比較し安全性を確認したので報告する。

1. 対象と方法

1. in vitro での抗菌力

OFLX と LVFX の抗菌力を比較するため paper disk (8 mm) 法にて阻止円面積を測定し指標とした。既知濃度の OFLX, LVFX を生理食塩水に溶解し, SRL 社保有の臨床分離株数種類について感受性試験を行った。使用した菌種は *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*), *Staphylococcus epidermidis* (*S. epidermidis*), *Escherichia coli* (*E. coli*), OFLX 感受性および耐性の methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), *Serratia marcescens* (*S. marcescens*), *Xanthomonas maltophilia* (*X. maltophilia*), *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) である。薬剤濃度が $2 \mu\text{g/ml}$ 以下で阻止円形成がみられなかった場合感受性なしまたは判定不能とした。

2. LVFX の透析性

一日尿量が 200 ml 以下で安定期にあり感染症を合併し同意が得られた血液透析 (HD) 患者 13 例 (男性 11 例, 女性 2 例, 平均年齢 62.2 ± 12.6 歳, 平均透析歴 8.0 ± 5.3 年, ドライウエイト $54.9 \pm 8.1 \text{ kg}$, うち 2 例は 3 時間透析) について HD 開始 2 時間前 (空腹時) に LVFX 100 mg を内服させ, HD 開始前, 開始後 1, 2, 3, 4 時間および内服 26, 50 時間後の LVFX 血中濃度を既報の HPLC 法にて測定した⁷⁾。ダイアライザーは FB-130U[®] (セルローストリアセテート, ニプロ社製) または PS-1.3UW[®] (ポリスルフォン, クラレーカフスミ社製) とし, HD 開始 2 時間後に LVFX クリアランス (CL_{LVFX}), ふるい係数 (sieving coefficient, SC) を算出した。なお尿素 (urea), クレアチニン (Cr), リン (P) のクリアランスも同時に実測した (CL_{urea} , CL_{Cr} , CL_{P})。LVFX クリアランス測定時の透析液流量は 500 ml/min , 血流は 200 ml/min , 限外濾過量 0 ml/min とし血液側全血クリアランス値を $A-V/A \times Q_B$ の式から求めた (A; ダイアライザー動脈側 LVFX 濃度, V; ダイアライザー静脈側 LVFX 濃度, Q_B ; 血流)。SC 測定は濾液を採取し, $\text{SC} = \text{UF} \div (A+V) / 2$ とした (ただし UF; 濾液中の LVFX 濃度, A; 動脈側 LVFX 濃度, V; 静脈側 LVFX 濃度)。LVFX の生物学的半減期は LVFX が one compartment model に従う⁸⁾ことから, $C_{(T)} =$

$C_{(0)X} (1/2)^{T/X}$ より計算した ($C_{(T)}$ は T 時間後の血中濃度, $C_{(0)}$ は初期濃度, X は生物学的半減期)。

3. 隔日, 連日投与方法での血中濃度

急性上気道炎, 尿路感染症を合併した血液透析患者計 23 例を 4 日間連日投与群と隔日投与群の 2 群に分けて血中濃度を HD 前後で測定し, LVFX の HD 中の生物学的半減期と蓄積性を検討した。連日投与群は男性 7 例, 女性 6 例で使用したダイアライザーは FB-130U; 9 例, PS-1.3UW; 4 例, 平均年齢 57.2 ± 8.5 歳, ドライウエイト $53.2 \pm 7.7 \text{ kg}$, 透析歴 8.3 ± 5.9 年, 隔日投与群は男性 4 例, 女性 6 例で使用したダイアライザーは FB-130U; 7 例, PS-1.3UW; 3 例, 平均年齢 61.7 ± 31.5 歳, ドライウエイト $51.0 \pm 25.9 \text{ kg}$, 透析歴 5.1 ± 4.5 年である。両群間に性差 ($\chi^2 = 0.434$, NS), 年齢差 ($t = -0.467$, NS), 透析歴差 ($t = 1.575$, NS) は有意差なく, 一日尿量も全例 200 ml/日 以下のほぼ無尿であった。LVFX の投与は連日投与群では 100 mg を HD 終了後 (第 0 HD 日) から 1 日 1 回 24 時間毎 4 日間計 400 mg 投与とし, 隔日投与群では HD 終了後 (第 0 HD 日) と翌 HD (第 1 HD 日) 終了後 100 mg 計 200 mg 投与とした。LVFX の内服は昼食摂取約 2 時間後であった。

4. 統計学的処理

得られた結果は mean \pm SD であらわし, 2 群間の比較は等分散の場合 paired, unpaired *t* test, 分散にばらつきが大きい場合 Welch's test を用いた。血中濃度と半減期, 濃度低下率との関係は一回帰分析法によった。

II. 結 果

1. LVFX の抗菌力

K. pneumoniae, *E. coli*, MRSA (OFLX sensitive), *S. marcescens* の各菌種を用いた時の LVFX, OFLX による阻止円面積を表 1 に示す。いずれの濃度域でも LVFX の阻止円面積のほうが OFLX より大きく, $0.5 \sim 2.0 \mu\text{g/ml}$ の濃度域では 1.28~1.65 倍であった。OFLX 感受性 MRSA では OFLX $1 \mu\text{g/ml}$ で阻止円形成がみられなかったが LVFX では同濃度で形成された。OFLX 抵抗性 MRSA の場合 LVFX でも阻止円は形成されなかった。*X. maltophilia*, *P. aeruginosa* は OFLX, LVFX とも $2 \mu\text{g/ml}$ 以下では阻止円がみられなかったため比較判定不能とした。

2. 単回投与時の LVFX のクリアランス

HD 施行 2 時間前に LVFX 100 mg を内服し, 通常の 3 時間 (2 例) または 4 時間 (11 例) HD を行った

表 1 Antibacterial effect of LVFX by paper disk method

Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	K. pneumoniae			E. coli			MRSA (OFLX-S)			S. marcescens		
	πr^2	πr^2	L/O	πr^2	πr^2	L/O	πr^2	πr^2	L/O	πr^2	πr^2	L/O
	OFLX	LVFX	L/O	OFLX	LVFX	L/O	OFLX	LVFX	L/O	OFLX	LVFX	L/O
0.5	346.2	572.3	1.65	669.3	907.5	1.36	—	—	—	295.4	437.2	1.48
1.0	563.8	824.1	1.46	950.7	1218.6	1.28	—	459.7	—	475.1	660.2	1.39
2.0	783.9	1133.5	1.46	1218.6	1661.1	1.36	482.8	754.4	1.56	678.5	907.5	1.34
4.0	1109.8	1424.6	1.28	1675.5	2025.8	1.21	783.9	1133.5	1.45	994.9	1345.5	1.35
8.0	1478.6	1884.8	1.27	2090.1	2550.5	1.22	1243.5	1561.5	1.12	1384.7	1748.9	1.26
16.0	1869.4	2323.1	1.24	2514.8	3115.7	1.24	1575.5	1915.7	1.10	1823.7	2238.5	1.23

(mm²)
 MRSA (OFLX-S) : MRSA, OFLX Sensitive
 L/O : πr^2 -LVFX/ πr^2 -OFLX

表 2 Clearance and sieving coefficient of LVFX during HD. There were no significant differences between polysulphon and cellulose tri-acetate membranes

Dialyzer	(n)	(ml/min)		(ml/min)		
		CL _{LVFX}	SC _{LVFX}	CL _{urea}	CL _{cr}	CL _p
FB-130U	(n=8)	114.9±6.9	0.69±0.19	177.51±4.78	167.50±3.69	173.99±6.13
PS-1.3UW	(n=5)	111.6±3.9	0.83±0.08	176.75±7.75	166.48±9.24	171.45±11.55
total	(n=13)	113.6±6.0	0.74±0.17	177.26±5.34	167.16±5.43	173.14±7.53

t=0.958, NS t=-1.527, NS* t=0.213, NS t=0.282, NS t=0.509, NS
 Fs=6.100 > F_{0.05}

unpaired t-test
 *Welch's test
 NS : no significance

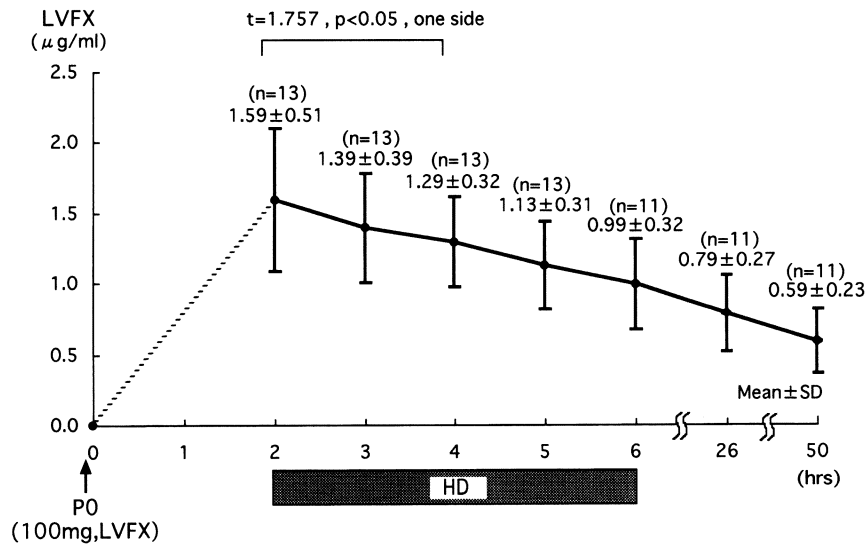


図 1 Changes in serum LVFX concentration during HD procedure

場合の LVFX 血中濃度の経緯を図 1 に示した. LVFX 血中濃度は HD 開始 2 時間で HD 前値より有意に低下し, 4 時間後は HD 前の約 62% に低下した. HD 2 時間 (内服 4 時間後) の時点での LVFX クリアランスとふるい係数を表 2 に示した. FB-130U, PS-1.3UW で CL_{LVFX}, SC_{LVFX} ともに有意な差は認められず, CL_{LVFX} は平均 113.6 ml/min で CL_{urea} の約

64.1%, CL_{cr} の約 67.9% に相当した. また CL_{LVFX} (r=0.272, NS) および SC_{LVFX} (r=0.215, NS) と測定時点の血中濃度 (動脈側) との間には明らかな相関関係はみられなかった.

3. 隔日, 連日投与時の LVFX 血中濃度

LVFX 100 mg を HD 終了後の連続 2 回投与し次の HD 前後の LVFX 血中濃度を図 2 に示した. 第 2HD

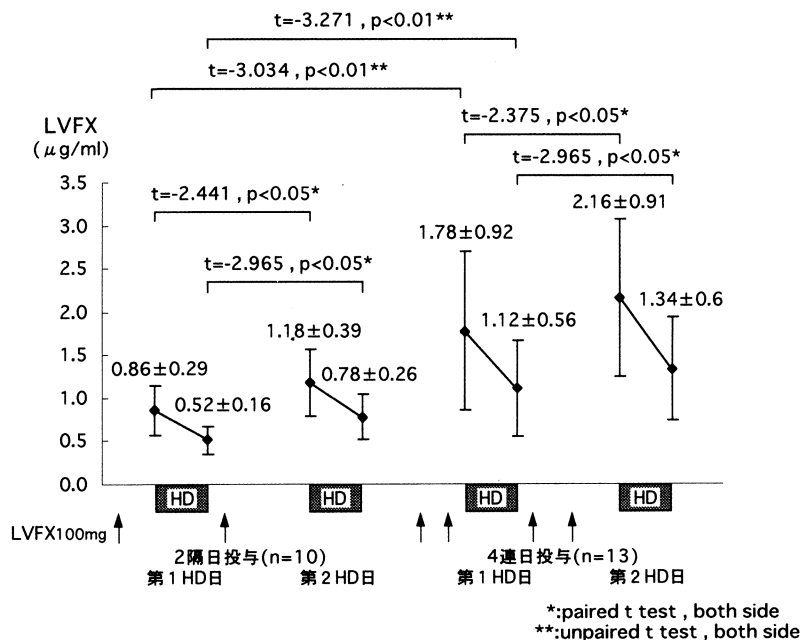


図 2 Oral administration of 100 mg of LVFX once a day for 4 days showed elevated and satisfactory ranges of serum LVFX concentration during HD procedure.

表 3 $T_{1/2}$ and degradation rate of LVFX on dialyzed day and non dialyzed day

	$T_{1/2}$ (hrs)	% (post HD/pre HD)
血液透析		
連日投与 2 日目 (n=13)	6.2 ± 1.6	62.8 ± 6.7
4 日目 (n=13)	6.2 ± 1.9	62.4 ± 7.7
隔日投与 2 日目 (n=10)	6.0 ± 1.4	61.7 ± 7.2
4 日目 (n=10)	6.9 ± 1.4	65.9 ± 6.6
total (n=46)	6.3 ± 1.6	63.1 ± 7.2
単回投与非透析日 (n=11)	55.4 ± 19.8	
透析中 (n=11)	5.9 ± 1.9	

t=0.062, NS (連日投与 2日目 vs 4日目)
 t=0.296, NS (連日投与 2日目 vs 隔日投与 2日目)
 t=-1.199, NS (隔日投与 2日目 vs 4日目)
 t=-1.177, NS (隔日投与 4日目 vs 連日投与 4日目)
 t=11.640, p<0.001* (単回投与非透析日 vs 透析中)

* $F_s = 107.70 > F_{0.05} = 2.77$, by Welch's test

日は HD 前後とも第 1HD 日に比べ LVFX の血中濃度は若干であるが有意に上昇していた。100 mg 連日投与時も第 2HD 日は HD 前後とも第 1HD 日に比べ有意に上昇した。連日投与第 1HD 日の HD 前 LVFX 血中濃度は隔日投与第 1HD 日の HD 前値より有意に上昇していた。

4. HD 患者での LVFX 生物学的半減期

LVFX の血中半減期は HD 施行時は隔日と連日投与群で有意な差はみられず全体では 6.3 ± 1.6 時間であった (表 3)。非 HD 日の生物学的半減期は HD 日に比べ有意に延長しており、約 9.4 倍であった。1 回の HD にて LVFX 血中濃度は HD 前値の平均約 63.1% に低下した。血中半減期および HD による血中濃度低下率と HD 前 LVFX 濃度との間には明らかな相関関係がみられなかった (図 3)。

III. 考 察

LVFX は OFLX (ラセミ体) の光学活性 S-(-) 体で分子量は 370.38 (OFLX + 1/2H₂O) である¹⁾。薬理学的特徴として in vitro でグラム陽性、陰性菌、偏性嫌気性菌、クラミジア、OFLX 感受性 MRSA などに対して幅広い抗菌スペクトラムを示し、抗菌力は OFLX と同等から 2 倍、作用は殺菌的である。とくに MRSA, X. maltophilia など化学療法に難渋させられる菌種に対しても in vitro では強い抗菌力を示す³⁾。我々の成績でも OFLX より LVFX のほうがいずれの菌株でも大きな阻止円が形成され、面積比でも 1.28~1.65 倍であったことから LVFX が OFLX より強い抗菌力をもつことが示された。これは OFLX 感受性 MRSA で

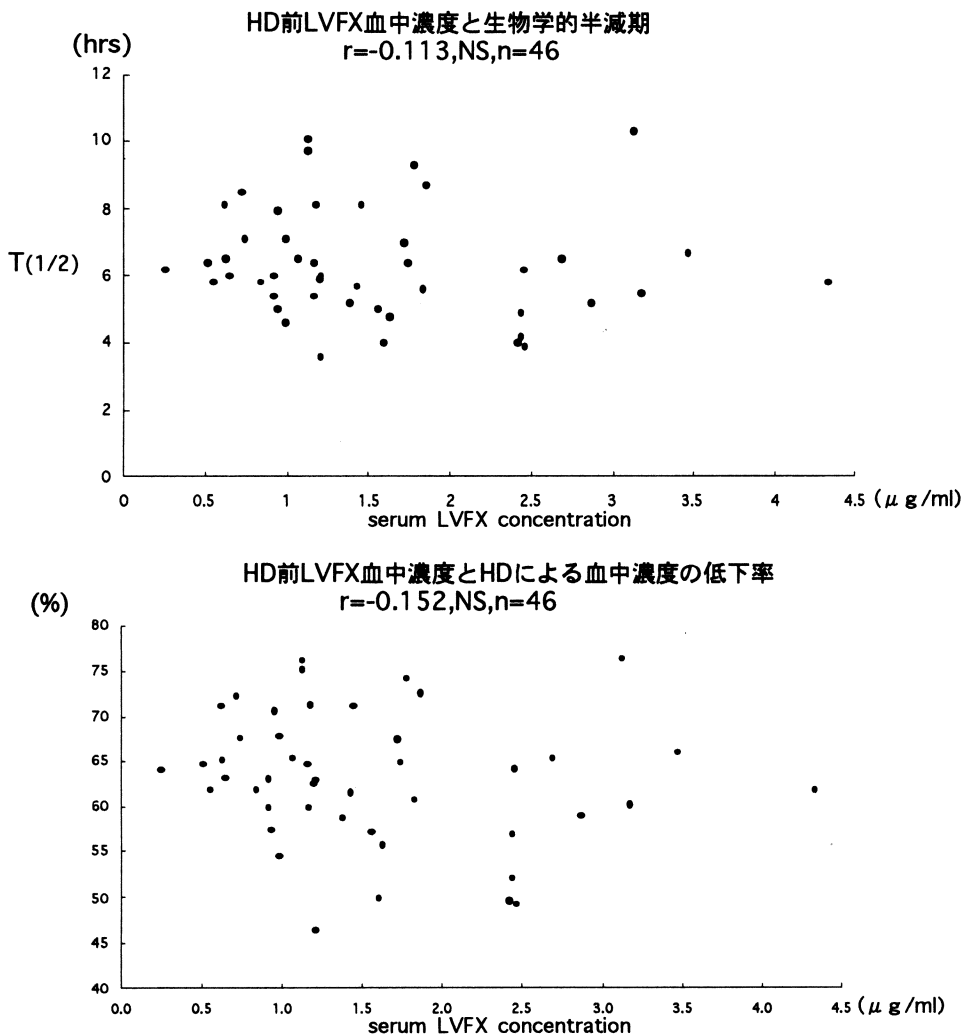


図3 Correlation between serum LVFX concentration and $T_{1/2}$. There was no significant relation.
 % : C (LVFX) post HD / C (LVFX) pre HD $\times 100$
 NS : no significance

も同じであった。ただし OFLX に感受性が比較的弱いとされる *P. aeruginosa* (菌株により MIC の範囲が $0.05 \mu\text{g/ml}$ 以下のものから $100 \mu\text{g/ml}$ 以上と抵抗性を示すものまで幅広い)、および *X. maltophilia* では阻止円が LVFX で $4 \mu\text{g/ml}$ 以上、OFLX で $8 \mu\text{g/ml}$ 以上と高濃度域で形成された。従ってこれらの菌株では種類により in vivo では LVFX がよほど高濃度に維持されないと効果が期待しえないものと考えられた。

LVFX の代謝経路は主として腎で投与後 48 時間までに尿中に 85~92% が未変化体のまま排泄される^{1,4)}。従って腎機能が障害された場合血中蓄積の可能性があり、腎機能の低下時、生物学的半減期の延長、尿中濃度の低下、尿中排泄速度の減少が認められている。クレアチニンクリアランス (CCr) が 20 ml/min 以下では $T_{1/2}$ が 28.22 hr、48 時間尿中排泄率は

21.99% と著明に遅延するとされる⁶⁾。とくに CCr が $10 \sim 30 \text{ ml/min}$ で高齢の場合、LVFX は 50 mg/日 に減量投与する必要がある⁴⁾が、より高度の腎不全である透析患者での LVFX の代謝は未だ十分解明されておらず透析効率など不明な点が多く残されていた。

LVFX の体内動態はヒトの場合 OFLX と比べて立体選択性はあまり影響されない⁵⁾。薬理学的パラメーターは one compartment open model から健康成人 ($n = 6$) で C_{max} ; $1.82 \pm 0.89 \mu\text{g/ml}$, T_{max} ; $0.80 \pm 0.20 \text{ hr}$, $T_{1/2}$; $6.44 \pm 0.48 \text{ hr}$ とされている⁶⁾。これを我々の HD 患者での成績と単純に比較すると、 C_{max} (1.82 ± 0.89 , $n = 6$ vs 1.59 ± 0.51 , $n = 13$, $t = 0.722$, NS), $T_{1/2}$ (6.44 ± 0.48 , $n = 6$ vs 6.3 ± 1.6 , $n = 46$ HD, $t = 0.151$, NS) といずれも内服 2 時間後に HD を行えば HD 施行時に限り健康者のそれと大きな違いが見られないことになる。このことは HD を行ってい

ない腎不全患者では LVFX の C_{max} は健常者と大差はないが $T_{1/2}$, AUC は大きく遅延する^{4,6)}との結果に一見矛盾するかに思われる。しかし我々の成績では HD 時 LVFX クリアランスが 113.6 ± 6.0 ml/min と良好で urea クリアランスの約 64% に匹敵し、非蛋白結合率のめやすであるふるい係数も 0.74 ± 0.17 と比較的高値であった。そのため HD による効果的な除去が HD 中は $T_{1/2}$ が健常者のそれと大差がないという結果に反映されたのであろう。

HD 患者では薬剤の透析性は分子量、蛋白結合率と結合親和性、極性、排泄経路と排泄速度などの要素が関与する。LVFX のヒト血清蛋白結合率は超遠心法で 40~50%、平衡透析法で 31~36%、ゲル濾過法で 1~4% と測定法によりかなりばらつきがあるが、薬剤濃度に依存せず、アルブミンとの比較的解離しやすい可逆的結合である⁵⁾。従って LVFX の分子量は約 370 であるから分子量約 69000 のアルブミンと結合して分子量 7 万弱の結合体を形成すると思われる。我々の成績から HD 患者の LVFX 蛋白結合率はふるい係数からみて約 26% 程度であらう。

1 回の HD で LVFX の血中濃度は HD 前値の $63.1 \pm 7.2\%$ (実測値) に低下したが、その低下率および生物学的半減期に薬剤濃度依存性はみられなかった。HD による除去効率でも FB-130U と PS-1.3UW で違いはみられなかった。また PS-1.3UW で既報の OFLX⁸⁾ と今回の LVFX のクリアランスを比較しても違いはなかった (OFLX; 108.1 ± 4.8 , $n=3$ vs LVFX; 111.8 ± 3.9 , $n=5$, $t=-1.200$, NS) ことから LVFX の透析性は OFLX の場合とほぼ同等かと考えられた。

LVFX は HD を行わない場合 $T_{1/2}$ は 55.4 ± 19.8 hr と大きく遅延したことから、LVFX 投与に際し HD 患者では血中蓄積が十分予想しうる。事実隔日投与群で第 2HD 日の HD 前後とも第 1HD 日より LVFX の濃度が上昇していたことは蓄積性を意味する。4 日間連日投与群で第 2HD 日の HD 前 LVFX 濃度は 2.16 ± 0.91 $\mu\text{g/ml}$ であった。非 HD 日の場合 24 時間後の血中濃度低下率は $78.05 \pm 8.6\%$ (図 1, 実測値から計算) であったことから今回の 4 日間連日投与時最大濃度を示すと考えられる 4 日目 (第 2HD 日前日) 服用 2 時間後の LVFX 血中濃度は $2.16/0.78 \div 2.77$ $\mu\text{g/ml}$ 程度に達していたと推測できる。また第 2HD 日 HD 後の血中濃度は 1.34 ± 0.60 $\mu\text{g/ml}$ (実測値) であり非 HD 時 48 時間の血中濃度低下率は $57.2 \pm 14.1\%$ (図 1, 実測値から計算) であったことから投与終了後次の HD 日 (第 3HD) までの間 LVFX 血中濃度は $1.34 \times 0.57 =$

0.76 $\mu\text{g/ml}$ (平均値) 程度以上に保たれるとも推測できる。従って HD 患者では 4 日間連日投与時投与終了後も HD を行わなければその後約 2 日間はある程度 LVFX 血中濃度が維持されていることになる。

隔日投与群では第 1HD 後の LVFX 血中濃度は 0.52 ± 0.16 $\mu\text{g/ml}$ であった。一概に血中濃度と *in vitro* での阻止円形成濃度の単純比較はできないが、OFLX-S MRSA ではこの濃度では有効な阻止円形成はみられない (表 1) ことから広範囲で有効菌種を網羅するには濃度的に不十分と考えられた。また今回の隔日投与群では第 2HD 終了 48 時間後の LVFX 血中濃度は $0.78 \times 0.57 (= \text{血中濃度低下率}) \div 0.44$ $\mu\text{g/ml}$ と推測されるので、連日投与群と較べ投与終了後の有効血中濃度の維持効果は少ないと思われる。

他の投与法例えば 5 日間以上連日投与した際の LVFX 血中濃度の推移は今回調べ得ていないが、血中蓄積に留意して 4 日目以後は 100 mg/日隔日投与など減量が必要であらう。また投与間隔を 12 時間毎に短縮する場合は、例えば 4 回連続投与で HD を行わなければ LVFX 血中濃度は $C_{max} \times \{ (1/2)^{48+T_{1/2}} + (1/2)^{36+T_{1/2}} + (1/2)^{24+T_{1/2}} + (1/2)^{12+T_{1/2}} \} \div 4.43$ $\mu\text{g/ml}$ ($C_{max}=1.59$, $T_{1/2}=55.4$ を代入) と推測されてやや上昇しすぎる危惧があると思われた。

以上の結果から LVFX を HD 患者に投与する場合短期間 (4 日間程度) を想定すれば 100 mg 1 日 1 回連日 4 日投与法が薬物動態面から望ましいと考えられた。

IV. 結 論

HD 患者における LVFX の薬物動態を検討し、以下の結果を得た。

1. LVFX のクリアランスは 113.6 ± 6.0 ml/min, ふるい係数は 0.74 ± 0.17 で HD による血中濃度低下率は $63.1 \pm 7.2\%$, 生物学的半減期は HD 時 6.3 ± 1.6 時間, 非 HD 時 55.4 ± 19.8 時間であった。

2. HD 患者で LVFX は排泄遅延と血中蓄積がみられる。短期間の投与法として 1 日 1 回 100 mg 連日 4 日間投与が薬物動態面から推奨された。

謝辞：本研究にあたり、御協力頂いた原 弘氏、千葉淑恵氏 (エスアールエル社) に深謝致します。

文献

- 1) 第一製薬学術情報部編：クラビット。医薬品インタビューフォーム。1-48, 1993

- 2) Nakashima M, Uematu T, Kanamaru M, Okazaki O, Hakusui H : Phase I study of levofloxacin, (s)-(-)-ofloxacin. *Jpn J Clin Pharmacol Ther* 23 : 515-520, 1992
- 3) 五島 聡智子, 宮崎 修一, 石田 佳久 : ニューキノロン系抗菌剤 levofloxacin (DR-3355) の in vitro, in vivo 抗菌作用. *Chemotherapy* 40 (S3) : 14-26, 1992
- 4) Tanigawara Y, Nomura H, Kagimoto N, Okumura K, Hori R : Premarketing population pharmacokinetic study of levofloxacin in normal subjects and patients with infectious diseases. *Biol Pharm Bull* 18 : 315-320, 1995
- 5) 岡崎 治, 伯水 英夫 : ニューキノロン系合成抗菌剤レボフロキサシンの体内動態 : 体内動態における立体選択性について. *化学療法の領域* 10 : 1926-1931, 1994
- 6) 齊藤 昭弘, 小口 健一, 原田 吉将, 篠田 育男, 米田 尚生, 岡野 学, 伊藤 康久, 藤 広 茂, 兼松 稔, 坂 義人, 河田 幸道, 蟹本 雄右, 岡田 謙一郎, 西古 靖, 齊藤 功 : 腎機能障害患者における Levofloxacin の体内動態の検討. *Chemotherapy* 40 (S3) : 188-195, 1992
- 7) 原 弘, 石田 孝, 浦田 和樹, 川原 隆, 高橋 正宣 : 高速液体クロマトグラフィーによる Enoxacin, Ofloxacin, Norfloxacin, Cliprofloxacin の同時分析. *医薬と薬学* 25 : 125-128, 1991
- 8) 梅田 優, 南 英利, 泉 暢英, 西尾 正一, 川村 正喜, 尾崎 祐吉 : HD 患者におけるニューキノロン系抗菌剤の透析性. *透析会誌* 26 : 473-477, 1993