

【原著・基礎】

Levofloxacin の呼吸器感染症に対する基礎的、臨床的検討

二木 芳人¹⁾・村上 要一²⁾・松島 敏春¹⁾¹⁾川崎医科大学呼吸器内科*²⁾第一製薬株式会社創薬第一研究所

(平成 14 年 4 月 10 日受付・平成 14 年 6 月 28 日受理)

Levofloxacin (LVFX) の呼吸器感染症に対する有用性の評価を目的として、マウス感染モデルを用いて市中肺炎の主要な起炎菌のひとつである肺炎球菌に対する LVFX の薬力学的検討を行うとともに、呼吸器感染症に対する LVFX 1 回 200 mg, 1 日 2 回投与の有用性について臨床評価した。

1) 薬力学的検討: ペニシリン耐性肺炎球菌およびペニシリン感受性肺炎球菌性のマウス敗血症モデルを用いて、LVFX の肺炎球菌に対する薬力学の検討を行った。その結果、AUC/MIC と治療効果との間に良好な相関が認められ、いずれの株においても 50% 生存率を達成するために必要な AUC/MIC 値は約 20 であった。また、マウスモデルにおける解析結果をもとに、臨床における LVFX の 1 回 100 mg, 1 日 3 回と 1 回 200 mg, 1 日 2 回投与について、その AUC から算出されたマウス生存率を指標として有効性を推定・比較した結果、前者では十分な治療効果が期待できない菌株 (MIC=2 µg/mL) に対しても後者は有効性を示す可能性が示唆された。

2) 臨床的検討: 種々の起炎菌に由来する呼吸器感染症患者 24 例に対して 1 回 200 mg, 1 日 2 回, 5~12 日間経口投与した。1 例において腹痛のため 2 日目以降 1 日 1 回投与に減量, 1 例で嘔吐を認めため 5 日目に投与を終了したものの、臨床効果についてはこれらの症例も含め全例で有効と判断された。

Key words: levofloxacin, 肺炎球菌, ファーマコダイナミクス, 肺炎

米国感染症学会の成人市中肺炎治療ガイドライン¹⁾に象徴されるように、欧米において levofloxacin (LVFX) は呼吸器感染症治療薬として重要な地位を占めている。欧米のようにニューキノロン系薬の作用特性を活かして、1 回 500 mg, 1 日 1 回投与が行えれば理想的だが、おそらく日本人では 1 回投与量を 300 mg 以上とした場合では、胃腸障害などを中心に副作用出現率がかなり高くなることが予測される。一方、日本国内において、耐性化の著しい β-ラクタム系薬やマクロライド系薬にかわって LVFX が肺炎球菌も含めた呼吸器系急性感染症の治療に中心的な位置を占めるためには、1 回 100 mg, 1 日 3 回の従来の標準的投与方法を再検討する必要があると考えられる。そこでわれわれは、現在認可の得られている用法用量内で肺炎球菌に対して十分効果が期待できる投与方法として LVFX 1 回 200 mg, 1 日 2 回投与の AUC/MIC を指標とした感染モデルを用いた基礎的検討を行うとともに、臨床での有用性について評価してみることとした。

I. 材料と方法

1. マウス感染モデルを用いた薬力学的検討

1) 使用薬剤

LVFX は第一製薬(株)秋田工場より分与された原末を用い、0.5% CMC (Sodium carboxymethyl cellulose: キシダ化学) に懸濁 (または溶解) して所定の濃度に調製

した。

2) 使用菌株

菌株は、LVFX 感受性調査で収集されたペニシリン耐性肺炎球菌 (penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*; PRSP) 033806 株およびペニシリン感受性肺炎球菌 (penicillin-susceptible *S. pneumoniae*; PSSP) 033201 株を用いた。これら菌株に対する最小発育阻止濃度 (MIC) は、それぞれ 1.2 および 0.8 µg/mL を示した。MIC の測定は基本的に日本化学療法学会標準法の寒天平板希釈法に準じて行ったが、本検討においては精度の高い薬力学パラメータを算出するため MIC 付近の薬剤濃度を細かく設定し (0.2 µg/mL 刻み)、通常算出される値の中間値まで求めた。

3) 肺炎球菌性マウス敗血症モデル

マウスは CBA/JNCrj の雄性、5 週齢 (日本チャールス・リバー) を試験に供した。菌株は Todd Hewitt broth (Difco) で培養し、PRSP 033806 株は 3% mucin (Difco) に、PSSP 033201 株については 0.03 M リン酸緩衝液に懸濁して接種菌液とした。これをマウス腹腔内に約 10⁸CFU/mouse 接種することにより敗血症モデルを作製した。実験動物の使用に関しては、第一製薬(株)実験動物倫理委員会の承認を受けた試験計画にしたがって行っ

*岡山県倉敷市松島 577

Table 1. Doses regimens for therapeutic trials in mouse models of septicemia with *Streptococcus pneumoniae*

Organism (Exp. no.)	Regimen			Organism (Exp. no.)	Regimen		
	dose (mg/kg)	×	times interval (h)		dose (mg/kg)	×	times interval (h)
PRSP 033806 (Exp. 1)	30	×	1	PSSP 033201 (Exp. 4)	40	×	1
	60	×	1		60	×	1
	90	×	1		80	×	1
	30	×	3 1		40	×	2 4
	30	×	3 2		120	×	1
	120	×	1		30	×	4 2
	60	×	2 4		40	×	3 4
	control	×			60	×	2 4
PRSP 033806 (Exp. 2)	40	×	1	PSSP 033201 (Exp. 5)	160	×	1
	60	×	1		80	×	2 6
	120	×	1		control		
	30	×	4 2		20	×	1
	30	×	4 4		40	×	1
	40	×	3 4		50	×	1
	40	×	3 6		60	×	1
	60	×	2 4		30	×	2 2
	60	×	2 8		80	×	1
	control				20	×	4 2
PRSP 033806 (Exp. 3)	20	×	1	40	×	2 4	
	40	×	1	40	×	2 8	
	50	×	1	30	×	3 2	
	80	×	1	100	×	1	
	40	×	2 4	50	×	2 6	
	40	×	2 8	120	×	1	
	100	×	1	30	×	4 2	
	50	×	2 6	40	×	3 4	
	150	×	1	60	×	2 4	
	control			60	×	2 8	
			150	×	1		
			control				

(n = 10)

た。

4) 治療試験

治療試験では感染2時間後からLVFXを総投与量20~160 mg/kg, 単回~4分割で経口投与し (Table 1), 感染後7日目における1群10匹の生存率 (Survival %) を治療効果の指標として算出した。

5) 体内動態試験

薬力学パラメータ算出のための体内動態試験はPRSP 033806株感染マウスを用いて行った。感染2時間後に

LVFXを20, 60, または150 mg/kg 単回経口投与し, 投与後0.25, 0.5, 1, 2, 4, 6, および8時間の平均血清中濃度 (n=3) をもとに2-コンパートメントモデルパラメータを算出し, 各治療試験群における投与開始後24時間までの血中濃度推移をシミュレートした。なお, パラメータの算出は薬物動態解析・生物学同位体解析ソフトPSAG-CP (アスメディカ) を用いて行った。

6) 濃度測定

血清中薬剤濃度はHPLC法により測定した (定量限

界 0.02 $\mu\text{g}/\text{mL}$)。被検血清を固相抽出カラム (OASIS™ HLB 固相抽出 96 well プレート: Waters) で前処理した後, Waters 2690 セパレーションモジュール, Symmetry C 18 カートリッジカラム (3.5 μm , 4.6 \times 100 mm), Sentry ガードカラム (5 μm , 3.9 \times 20 mm), Waters 474 スキャニング蛍光検出器, およびミレニアム 2010 J クロマトグラフィーマネージャー (以上 Waters) を用い, 移動相: THF/0.5% KH_2PO_4 (pH 2.9) = 6/94, 流速: 1.0 mL/min, カラム温度: 40°C, 励起波長: 300 nm, 検出波長: 500 nm, 注入量: 20 μL の条件で測定した。

7) 薬力学的解析

マウス敗血症モデルを用いた LVFX の薬力学的検討は, 各種用量・用法における治療成績をその投与方法における薬力学パラメータとの関係を解析することで行った。各用量・用法における薬力学パラメータ {AUC/MIC, Peak/MIC, および Time above MIC (T>MIC)} については, 各群の血中濃度シミュレーション結果をもとに算出した。各薬力学パラメータと治療効果との関連については, 各薬力学パラメータ値を X 軸に, 治療効果 (生存率) を Y 軸にとって各試験群の成績をプロットし, その相関を視覚的に確認するとともに Sigmoid-Emax モデルでの回帰式²⁾を求めた。

8) 臨床用量における有効性の推定

LVFX の臨床用量における肺炎球菌感染症に対する有効性については, マウスモデルでの薬力学解析結果をもとに推定した。従来の標準的投与方法である 1 回 100 mg, 1 日 3 回 (100 mg t.i.d.) と 1 回 200 mg, 1 日 2 回 (200 mg b.i.d.) における AUC をもとに, 起炎菌の MIC が 0.25, 0.5, 1 および 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の場合について AUC/MIC 値を算出した。これをマウス敗血症モデルで得られた Sigmoid-Emax モデル式にあてはめ, 有効性の指標としてマウスモデルにおける生存率を求めた。なお, AUC 値については国内第 I 相臨床試験における血中濃度推移データ (100 mg および 200 mg 単回経口投与) を用いて AUC_{24h} として算出した。

2. 臨床的検討

2000 年 10 月から 2001 年 8 月までの間に, 川崎医科大学呼吸器内科の専門外来を受診した 24 名の呼吸器感染症患者を対象に, LVFX を 1 回 200 mg, 1 日 2 回の臨床効果を検討した。内訳は年齢分布 21~76 歳, 平均 52.7 歳で, 性別は男性 12 名, 女性 12 名である。感染症は急性気管支炎 3 例, 肺炎 1 例, 慢性気管支炎の急性感染増悪 6 例, その他の慢性肺炎患+下気道感染 14 例で, 喀痰中の細菌を分離・同定した結果, 起炎菌が明らかになった症例は 11 例であった。これらの患者に LVFX を 1 回 200 mg, 1 日 2 回を朝夕食後服用で 5~12 日間投与した。ただし, 1 例で 2 日目に腹痛の訴えがあったため, 本症例については 3~7 日目を 1 回 200 mg

で 1 日 1 回とした。

II. 結 果

1. マウス敗血症モデル

Fig. 1 に各薬力学パラメータと治療効果 (生存率) との相関を示した。プロットは各治療群の成績を, 実線および破線は Sigmoid-Emax モデルでの回帰曲線を菌株ごとに示した。また, 各菌株および両株を合わせた場合の回帰曲線へのあてはまりの指標として r^2 を示した。Fig. 1 a に示されるように, 両肺炎球菌株のマウス敗血症モデルにおける LVFX の各治療群の成績 (プロット) は同様な分布を示し, いずれの株においても AUC/MIC

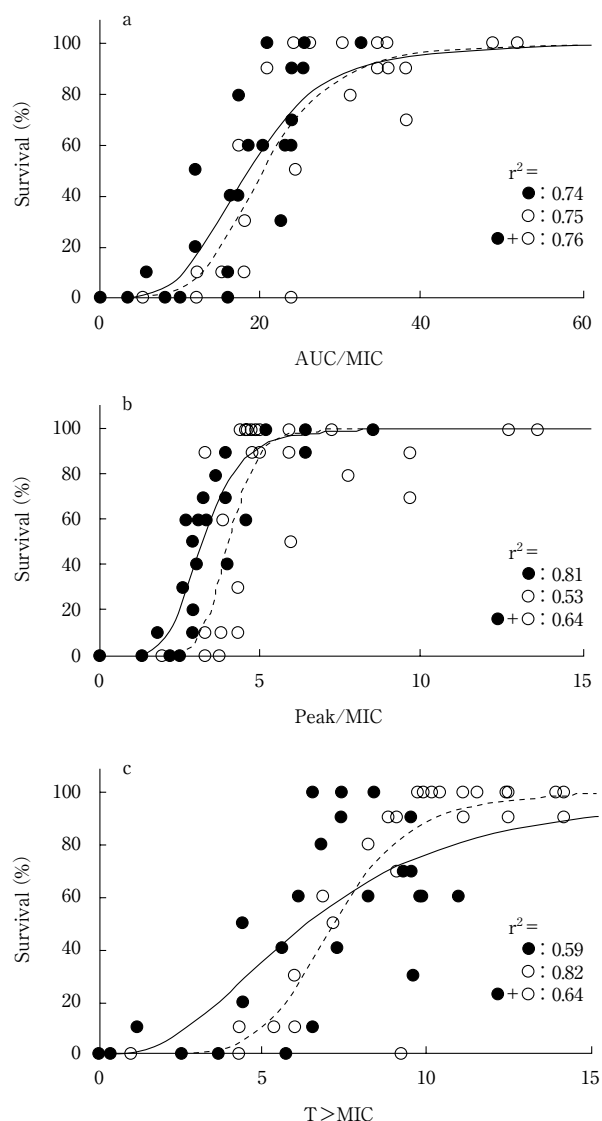


Fig. 1. Relationship between pharmacodynamic parameters and survival (%; n=10) in mouse models of septicemia with *Streptococcus pneumoniae* (a: AUC/MIC, b: Peak/MIC, c: T>MIC).

Lines indicate the regression curve of the Sigmoid-Emax model.

Closed circle and solid line: PRSP 033806, open circle and broken line; PSSP 033201.

値は生存率との間に良好な相関が認められた ($r^2 > 0.7$)。Peak/MIC (Fig. 1 b) および T > MIC (Fig. 1 c) についても両株の分布はおおむね同様であったが、これらパラメータの回帰曲線へのフィッティングの優劣は株間で異なり、Peak/MICにおいてはPSSP 033201株で、T > MICにおいてはPRSP 033806株でそれぞれ明瞭な相関を示されず ($r^2 < 0.6$)、両株の成績を合わせた結果ではAUC/MIC値がもっとも良好な相関を示した。以上の結果から、本敗血症モデルにおけるLVFXの治療効果を推定する指標としては、AUC/MIC値がもっとも有用であると考えられた。

なお、本モデルにおいて生存率50%の治療効果を得るために必要なAUC/MIC値を回帰曲線(回帰式をTable 2欄外に示す)から算出した結果、各肺炎球菌株、両株をあわせた成績のいずれの場合においてもおよそ20であった(Table 2)。

臨床におけるLVFXの肺炎球菌感染症に対する治療効果推定のひとつの試みとして、マウス敗血症モデルにおける成績を用いた解析を行った。ヒトにおけるLVFXの100 mg t.i.d.と200 mg b.i.d.の投与方法について、そのAUC値からさまざまなMIC (0.25~2.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$)に対するAUC/MICを算出し、これをマウス敗血症モデルで得られた回帰曲線にあてはめてマウス生存率を求め、有効性の指標とした(Table 3)。その結果、100 mg t.i.d.においては、MICが0.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以下で96%以上の生存率を示すものの、MICの上昇に伴い生存率は低下し、1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ では60.6%、2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ では7.3%と大きく低下した。一方、200 mg b.i.d.においてはMICが1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の株に対しても93%以上の高い生存率を示し、2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ においてもなお41.0%の生存率が確保された。以上の結果から、MICの低い菌株においてはいずれの投与方法においても高い有効性が期待されるため投与方法間での治療効果の差は明確ではないが、MICが高い菌株においては投与方法間での有効性の差が顕著となり、100 mg t.i.d.では十分な治療効果を得られない菌株に対しても200 mg b.i.d.では有効性を示す可能性が示唆された。

2. 臨床での評価

Table 2. AUC/MIC required for 50% survival in mouse models of septicemia with *Streptococcus pneumoniae*

Organism	AUC/MIC*
PRSP 033806	18.3
PSSP 033201	20.3
Total	19.2

*Estimated with the regression curve of the Sigmoid-Emax model.

(Y: survival%, X: AUC/MIC)

PRSP 033806: $Y = 100 \times X^{3.9847} / (18.344^{3.9847} + X^{3.9847})$

PSSP 033201: $Y = 100 \times X^{4.7677} / (20.316^{4.7677} + X^{4.7677})$

Total: $Y = 100 \times X^{4.2963} / (19.166^{4.2963} + X^{4.2963})$

Table 3. Prediction of therapeutic efficacy of levofloxacin against *Streptococcus pneumoniae* infection

MIC ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	100 mg t. i. d.		200 mg b. i. d.	
	AUC/MIC in human*	Survival (%) in mice**	AUC/MIC in human	Survival (%) in mice
2.0	10.6	7.3	17.6	41.0
1.0	21.2	60.6	35.2	93.2
0.5	42.4	96.8	70.5	99.6
0.25	84.8	99.8	140.9	100.0

*Calculated with the serum concentration of levofloxacin in a Phase-I clinical trial (100 mg and 200 mg single oral dose).

**Antimicrobial efficacy is shown as the survival (%) of mice determined with Sigmoid-Emax model. (Table 1)

LVFX 200 mg b.i.d.の臨床評価成績を対象患者の年齢、性別、感染症診断名、起炎菌、投与期間とともにTable 4にまとめて示した。全24症例のうち起炎菌の明らかになったものは11例で、そのうちインフルエンザ菌がもっとも多く(6例、混合感染を含む)、次いで肺炎球菌(3例、同)であった。1例(症例23)で2日目に腹痛の訴えがあったが、1回200 mgで1日投与回数を1回にしたところ継続服用は可能であったため、1日1回に減量して合計7日間の投与を完了した。また、他の1例(症例6)は、投与3日目頃から嘔気があり、5日目には嘔吐も認めその時点で投与を終了したが、*S. pneumoniae*による慢性気管支炎の感染増悪は治癒と判断しそれ以外の抗菌薬投与は必要とされなかった。それ以外の症例は、すべて5~12日間のLVFX 200 mg b.i.d.を副作用なく服用できた。24例での臨床効果は、前述の中止例や減量の症例も含めて全例で有効と判断された。

III. 考 察

今回、基礎的検討としてマウス敗血症モデルを用いてPRSP 033806株およびPSSP 033201株に対するLVFXの治療効果と各種薬力学パラメータとの関連について検討した結果、いずれの株においてもAUC/MIC値は治療効果と良好な相関を示した。キノロン薬については、AUC/MIC値が有効性と関連の深い薬力学パラメータであることが報告されており²⁻⁵⁾、今回の成績もこれに合致するものであった。また、マウス敗血症モデルでの成績をもとに臨床用量におけるLVFXの有効性について推定した結果、特にMICの高い菌株において200 mg b.i.d.の方が100 mg t.i.d.に比べて優れた治療効果を期待できることが示唆された。200 mg b.i.d.の優位性については*in vitro*シミュレーションにおいても同様な成績が得られており⁶⁾、両投与方法間における約1.3倍の総投与量の差(AUC比で約1.7倍)が、起炎菌のMICによっては明確な治療効果の差異につながる可能性を示すものとする。今回の推定で有効性の指標として用いた期待値(マウス生存率)と臨床での治療効果の対応について現段階で明確に規定することは難しいが、

Table 4. Clinical efficacy of levofloxacin (200 mg twice daily)

Subject	Age	Sex	Diagnosis	Causative organism	Days of administration	Clinical evaluation	
						clinical efficacy	side effects*
1	64	F	acute bronchitis	N. D.	10	effective	N/A
2	32	F	acute bronchitis	N. F.	5	effective	N/A
3	28	F	acute bronchitis	N. D.	5	effective	N/A
4	58	F	pneumonia	<i>H. influenzae</i>	8	effective	N/A
5	65	M	exacerbation of chronic bronchitis	N. F.	7	effective	N/A
6	67	F	exacerbation of chronic bronchitis	<i>S. pneumoniae</i>	5	effective	gastrointestinal symptoms**
7	64	F	exacerbation of chronic bronchitis	N. F.	7	effective	N/A
8	71	M	exacerbation of chronic bronchitis	N. F.	5	effective	N/A
9	75	M	exacerbation of chronic bronchitis	<i>H. influenzae</i>	5	effective	N/A
10	76	M	exacerbation of chronic bronchitis	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i>	5	effective	N/A
11	27	M	asthma + infection	N. F.	7	effective	N/A
12	39	M	asthma + infection	N. F.	7	effective	N/A
13	39	M	asthma + infection	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i>	7	effective	N/A
14	21	F	asthma + infection	<i>M. catarrhalis</i>	5	effective	N/A
15	44	M	asthma + infection	<i>S. aureus</i>	7	effective	N/A
16	32	M	asthma + infection	N. D.	5	effective	N/A
17	56	F	bronchiectasis + infection	N. D.	7	effective	N/A
18	52	F	bronchiectasis + infection	<i>H. influenzae</i> , <i>P. aeruginosa</i>	5	effective	N/A
19	55	M	bronchiectasis + infection	<i>H. influenzae</i>	7	effective	N/A
20	61	M	bronchiectasis + infection	<i>S. aureus</i>	12	effective	N/A
21	63	F	bronchiectasis + infection	N. D.	7	effective	N/A
22	59	F	pulmonary fibrosis + infection	N. F.	7	effective	N/A
23	57	F	pulmonary fibrosis + infection	<i>P. aeruginosa</i>	2(5)***	effective	gastrointestinal symptoms***
24	60	M	pulmonary fibrosis + infection	N. D.	7	effective	N/A

*Causal relationship: clear, **Nausea/vomiting: with drawn on day 5, ***Abdominal pain: dose decreased to 200 mg × 1, cured
 N. D.: Not done, N. F.: Indigenous bacteria only, N/A: Not applicable

肺炎球菌に対するのMIC₉₀が1.56 µg/mL⁷⁾である状況下において100 mg t.i.d.で良好な治療成績^{8,9)}が得られていることから、少なくともAUC/MICが20前後 (Table 2中100 mg×3回, MIC=1 µg/mLおよび200 mg×2回, MIC=2 µg/mL)が算出される条件、すなわちマウス感染モデルで50%前後の生存率が期待される条件において臨床での有効性が期待できるものと推定された。この値については、*in vitro*モデル^{10,11)}あるいはマウス大腿筋感染モデル (免疫非抑制下)¹²⁾においても今回の成績とほぼ同様な値 (AUC/MIC=20~40)が報告されていること、また、臨床においても肺炎球菌感染症に対して高い治療効果を期待できるAUC/MIC値がフルオロキノロン全般として30以上である¹³⁾と報告されていることなどから、ある程度の普遍性・妥当性をもつ値であると考えられた。近年の臨床分離肺炎球菌株のMIC₉₀値¹⁴⁾は1 µg/mLと報告されており、多くの肺炎球菌株に対してはなお100 mg t.i.d.で十分な治療効果が期待できるものの、今後増加の危惧されるより高いMICの菌株への対応、あるいは耐性化抑制の観点から、200 mg b.i.d.といったより高い血中濃度を達成できる投与方法の活用が期待される。

今回、LVFX 200 mg b.i.d.の呼吸器感染症での臨床的効果をパイロット的に調査したが、11例で起炎菌が明らかにされるなど、比較的質の高い評価ができていたものと考えられる。11例の起炎菌のなかでは、もともと興味のある肺炎球菌分離は3例のみだったが、いずれも良好な臨床効果が得られている。むろん肺炎球菌以外のインフルエンザ桿菌や*Moraxella catarrhalis*といった他の呼吸器主要病原菌では、必ずしも200 mg b.i.d.でなくても効果は期待できる。しかし、これらの病原菌の将来のニューキノロン系薬耐性化が懸念される現在では、より強力な治療を実施してその耐性化を遅らせる努力も必要と考えられる。以上の成績はLVFX 200 mg b.i.d.の呼吸器感染症での有効性を期待させるものと考えており、今後の詳細な、主に肺炎球菌感染症をターゲットとした臨床評価の結果が待たれるものである。

文 献

- 1) Bartlett J G, Dowell S F, Mandell L A, et al.: Guidelines for the Management of Community-Acquired Pneumonia in Adults. Clin Infect Dis 31: 347~382, 2000
- 2) Dulsano G L, Johnson D E, Rosen M, Standiford H C: Pharmacodynamics of a fluoroquinolone antimicrobial agent in a neutropenic rat model of Pseudomonas sepsis. Antimicrob Agents Chemother 37: 483~490, 1993
- 3) Craig W A: Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing mice and men. Clin Infect Dis 26: 1~12, 1998
- 4) Craig W, Dalhoff A: Pharmacodynamics of fluoroquinolones in experimental animals. Handb Exp Pharm vol.127: Quinolone antibacterials. 12: 207~232, Springer, Berlin. 1998
- 5) Lode H, Borner K, Koeppe P: Pharmacodynamics of fluoroquinolones. Clin Infect Dis 27: 33~39, 1998
- 6) 田中真由美, 内田洋子, 吉原清美, 他: ヒト血中シミュレーションモデルにおけるlevofloxacinの殺菌作用。日化療会誌 48: 325~332, 2000
- 7) 五島瑛智子, 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。日化療会誌 40 (S-3): 14~26, 1992
- 8) 副島林造, 川根博司, 沖本二郎, 他: 慢性下気道感染症に対する Levofloxacin と Ofloxacin の二重盲検比較試験。日化療会誌 40 (S-3): 97~120, 1992
- 9) 副島林造, 川根博司, 沖本二郎, 他: 細菌性肺炎に対する Levofloxacin と Ofloxacin の二重盲検比較試験。日化療会誌 40 (S-3): 121~146, 1992
- 10) Lister P D, Sanders C C: Pharmacodynamics of levofloxacin and ciprofloxacin against *Streptococcus pneumoniae*. J Antimicrob Chemother 4: 79~86, 1999
- 11) Lacy M K, Lu W, Xu X, et al.: Pharmacodynamics comparisons of levofloxacin, ciprofloxacin, and ampicillin against *Streptococcus pneumoniae* in an in vitro model of infection. Antimicrob Agents Chemother: 43: 672~677, 1999
- 12) Vesaga O, Craig W A: Activity of levofloxacin against penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* in normal and neutropenic mice. In Abstracts of 36th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, New Orleans, LA, 1996. Abstract A 59. American Society of Microbiology, Washington, D.C.
- 13) Nightingale C H, Grant E M, Quintiliani R: Pharmacodynamics and pharmacokinetics of levofloxacin. Chemother 46 (Suppl 1): 6~14, 2000
- 14) 山口恵三, 宮崎修一, 榎谷総子, 他: 1998年に全国26施設から分離された臨床分離株5,180株の各種抗菌薬に対する感受性サーベイランス。Jpn J Antibiotics 53: 387~408, 2000

Basic and clinical studies on the usefulness of levofloxacin in respiratory infections

Yoshihito Niki¹⁾, Youichi Murakami²⁾ and Toshiharu Matsusima¹⁾

¹⁾Division of Respiratory Disease, Department of Medicine, Kawasaki Medical School,
577 Matsushima, Kurashiki, Okayama, Japan

²⁾New Product Research Laboratories I, Daiichi Pharmaceutical Co., Ltd

We evaluated the usefulness of levofloxacin (LVFX) in respiratory tract infections. The pharmacodynamics of LVFX for *Pneumococcus*, one of the major causes of community-acquired pneumonia, were analyzed using a mouse model. We also studied the clinical usefulness of LVFX (200 mg twice daily) in patients with respiratory infections.

1) Pharmacodynamic study: Pharmacodynamics were analyzed in a mouse model of *Streptococcus pneumoniae* sepsis. We used penicillin-resistant *S. pneumoniae* and penicillin-susceptible *S. pneumoniae*. A good correlation was observed between AUC (AUC/MIC) and therapeutic effect with the AUC for 50 % survival being about 20 in both strains. Based on these results, we estimated the usefulness of LVFX (100 mg three times daily or 200 mg twice daily) and compared the 2 doses. We found that 200 mg twice daily would be clinically effective for the pathogen but that 100 mg 3 times daily did not have an adequate effect (MIC=2 μ g/mL).

2) Clinical study: An oral dose of 200 mg of LVFX twice daily was administered to 24 patients with respiratory infections for 5–12 days. In one patient, the dose was decreased to once daily from day 2 of administration due to abdominal pain and 1 patient was withdrawn on day 5 due to vomiting. Treatment with LVFX at 200 mg twice daily was considered clinically effective in all 24 patients, including the above 2.