

## 【総 説】

### Levofloxacin 500 mg 1 日 1 回～新用法・用量～

戸塚 恭一<sup>1)</sup>・河野 茂<sup>2)</sup>・松本 哲朗<sup>3)</sup>・砂川 慶介<sup>4)</sup>・柴 孝也<sup>5)</sup>

<sup>1)</sup> 東京女子医科大学感染対策部感染症科\*

<sup>2)</sup> 長崎大学病院

<sup>3)</sup> 産業医科大学泌尿器科

<sup>4)</sup> 北里大学大学院感染制御科学府

<sup>5)</sup> 東京慈恵会医科大学

(平成 21 年 6 月 8 日受付・平成 21 年 8 月 12 日受理)

Pharmacokinetics-pharmacodynamics 理論をふまえて、levofloxacin (LVFX) の用法・用量として 500 mg 1 日 1 回の妥当性を、基礎および臨床試験により検討した。

基礎試験では、*in vitro* ヒト血中濃度シミュレーションモデルを用いて殺菌作用および耐性菌の出現状況を検討した結果、500 mg 1 日 1 回投与は現行の 100 mg 1 日 3 回投与に比べて、耐性菌の出現をより強く抑制することが期待できた。

臨床試験は日本および中国で実施した。投与終了時の臨床効果（有効率）は、呼吸器感染症が日本で 95.1% (136/143)、中国で 97.3% (747/768)、尿路感染症が日本で 83.4% (131/157)、中国で 86.1% (253/294) であり、両国でほぼ同様の有効性が得られた。安全性は副作用発現率が 29.1% (460/1,582) であり、主な副作用は浮動性めまい 3.7%、悪心 3.5%、白血球減少症 3.2%、不眠症 2.3% などであった。これらの副作用は、LVFX で従来から認められている事象であり、またその発現率も大きく変わるものではなかった。

以上、LVFX 500 mg 1 日 1 回投与は耐性菌の出現を抑制し、現行の 100 mg 1 日 3 回投与と同様の安全性および有効性が期待される。

**Key words:** levofloxacin, PK-PD, once-a-day

社団法人日本化学療法学会は、感染症に対する化学療法の発展を通じて人類の福祉と健康増進に寄与することを主な使命としている。

これまでに、多くの優れた抗菌薬が開発され、感染症の治療は急速な進歩を遂げてきた。しかし、優れた抗菌薬を開発しても、使用方法が適切でなかったり、偏った使用などによって、ペニシリンあるいはマクロライド系抗菌薬耐性 *Streptococcus pneumoniae*、 $\beta$ -ラクタマーゼ非産生アンピシリン耐性 *Haemophilus influenzae* (BLNAR)、キノロン耐性 *Escherichia coli* などさまざまな薬剤耐性菌が増加し、一次選択薬に対する耐性化が深刻な状況にある。薬剤耐性菌による感染症患者では、治療期間や入院期間が遷延し、治療に難渋することから、耐性菌の増加を抑制することが、医療ならびに医療経済性向上の観点から喫緊の課題となっている。

現在、新規抗菌薬の創薬が困難になりつつあるなかで、既存の抗菌薬を長期にわたり有効に使用するために、早期に至適な抗菌薬投与方法を確立することが重要である。本学会は 2003 年 4 月に「PK-PD 検討委員会」を設立し、2005 年 3 月には

『抗菌薬の適正使用法の確立に関する協力依頼—治療効果向上と耐性菌抑制を目指す用法・用量の変更について—』、また同年 7 月には『キノロン系抗菌薬の適正使用法の開発に関する協力依頼』の要望書を厚生労働大臣に提出し、levofloxacin (LVFX) やアミノ配糖体系抗菌薬である arbekacin の用法・用量の見直しに取り組んできた。

その成果として、今般、LVFX の新しい用法・用量として「500 mg 1 日 1 回投与」が承認された。

本総説では、LVFX 500 mg 1 日 1 回投与の開発の経緯、科学的妥当性の裏付けおよび臨床試験成績の概要を取りまとめて報告する。

#### I. 開発の経緯

LVFX は第一製薬株式会社（現 第一三共株式会社）で創製され、世界に先駆けて 1993 年に日本で上市された後、欧米、アジアの国々で順次承認され、現在では、世界 124 の国または地域で販売されているキノロン系抗菌薬である。日本では、これまで 100 mg 錠および 10% 細粒が販売され、その用法・用量は「通常、LVFX として

Table 1. Antibacterial levofloxacin activity against clinical isolates

Organism	Year	Susceptibility (%) (Number of strains)				MIC <sub>90</sub> (μg/mL)			
		1998	2000	2002	2004	1998	2000	2002	2004
MSSA		95.8 (361)	96.5 (515)	95.3 (706)	94.5 (1,126)	0.25	0.25	0.5	0.25
MRSA		17.3 (399)	12.6 (548)	14.1 (700)	8.3 (1,169)	> 8	> 8	> 64	> 64
MSCNS		82.4 (227)	92.1 (291)	92.9 (437)	90.5 (719)	4	2	2	1
MRCNS		30.3 (175)	52.3 (543)	56.4 (685)	31.9 (1,029)	> 8	8	8	8
<i>Streptococcus pneumoniae</i>		99 (291)	98.4 (432)	98.0 (598)	99.2 (1,010)	1	1	1	1
<i>Streptococcus pyogenes</i>		100 (170)	100 (331)	99.5 (368)	99.4 (676)	1	1	1	1
<i>Enterococcus faecalis</i>		75.1 (321)	74.4 (507)	71.5 (649)	69.9 (987)	> 8	16	32	32
<i>Enterococcus faecium</i>		24.3 (181)	22.1 (357)	19.6 (429)	11.3 (663)	> 8	> 8	64	64
<i>Haemophilus influenzae</i>		100 (295)	100 (442)	99.8 (627)	99.9 (1,051)	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.015	≤ 0.01
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>		—	—	14.2 (127)	15.3 (222)	—	—	16	16
<i>Moraxella (Branhamella) catarrhalis</i>		100 (173)	100 (298)	99.8 (483)	100 (762)	≤ 0.06	≤ 0.06	0.06	0.06
<i>Escherichia coli</i>		96.7 (363)	91.9 (504)	88.2 (696)	81.2 (1,105)	0.25	0.5	4	8
<i>Klebsiella pneumoniae</i>		98.1 (319)	99.1 (449)	98.4 (630)	98.8 (1,010)	0.25	≤ 0.06	0.125	0.25
<i>Salmonella</i> spp.		100 (99)	100 (165)	100 (186)	99.1 (320)	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06	0.125
<i>Proteus mirabilis</i>		98.2 (167)	95.6 (270)	92.2 (373)	88.8 (677)	1	1	2	4
Indole-positive <i>Proteus</i> group		93.9 (198)	94.4 (358)	95.0 (463)	92.3 (764)	0.5	1	0.5	2
<i>Serratia marcescens</i>		95.3 (233)	93.9 (440)	93.2 (586)	96.5 (811)	1	1	2	1
<i>Citrobacter</i> spp.		92.9 (182)	94.2 (345)	91.6 (479)	92.7 (791)	1	1	2	1
<i>Enterobacter</i> spp.		96.6 (298)	97.4 (469)	97.1 (682)	96.9 (1,029)	0.5	0.5	0.5	0.5
<i>Acinetobacter</i> spp.		95.8 (215)	93.1 (392)	94.7 (474)	92.3 (834)	0.5	0.5	0.5	1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> UTI		59.8 (219)	62.0 (392)	60.0 (503)	65.7 (835)	> 64	64	64	64
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> RTI		85.4 (294)	85.2 (426)	81.8 (592)	81.4 (1,049)	8	8	8	8

1回100mg1日2~3回投与。重症または効果不十分と思われる患者に対しては1回200mg1日3回投与であった。一方、欧米の国々では500mg1日1回投与を中心とした用法・用量で使用されている。また、中国などアジアの国々でも、欧米の治験データを用いて追加申請が行われ、用法・用量が500mg1日1回投与にシフトしている。

ヒト血中濃度をシミュレートした *in vitro* および動物感染モデルにおける抗菌薬の pharmacokinetics-pharmacodynamics (PK-PD) に関する研究の進歩により、抗菌薬の治療効果および抗菌薬に対する耐性化は、その薬物動態と密接に関連していることが解明されてきた。濃度依存的な殺菌作用を示すキノロン系抗菌薬は、同じ1日用量であるならば分割投与するよりも、投与回数を削減し、1回投与量を増量することが、治療効果の向上および耐性化の抑制に有効であると報告されている。

LVFX 500 mg 1日1回投与の臨床上的有効性は種々の非臨床試験成績やPK-PD理論から推測することができるが、安全性に関しては臨床データを収集する必要があった。すでに存在している500mg1日1回投与時の安全性データは欧米地域で検討されており、日本人へ外挿することは困難であった。これまでに日本ではアジア近隣諸国の臨床データを用いて医薬品の製造販売承認を取

得した事例はなかったが、中国におけるICH-GCP治験の環境整備状況や日本人が中国人と遺伝的に近い関係にあることなどを考慮し、両国の規制当局とも相談しつつ日本および中国において呼吸器感染症および尿路感染症を対象として第III相試験を実施することとした。

## II. LVFXの至適な用法・用量の検討

### 1. 臨床分離株に対するLVFXの抗菌活性

1998年から2004年の隔年の国内臨床分離株に対するLVFXの抗菌活性を、分離年ごとに比較した (Table 1)<sup>1-4)</sup>。LVFXは、2004年分離のメチシリン感受性 *Staphylococcus aureus* (MSSA)、メチシリン感受性コアグラエ陰性 staphylococci (MSCNS)、*S. pneumoniae*、*Streptococcus pyogenes*、*H. influenzae*、*Moraxella (Branhamella) catarrhalis*、ならびに腸内細菌科の細菌 (*E. coli* および *Proteus mirabilis* を除く) で、90.5~100% の高い感受性率を維持していた。一方、*E. coli* および *P. mirabilis* ではLVFXの感受性率が低下傾向にあり、2004年にはそれぞれ81.2% および88.8% であった。一方、横田らは高齢者由来の *S. pneumoniae* ではキノロン耐性株の分離頻度が高く、65歳以上では26.3% と報告<sup>5)</sup> しており、今後の耐性株の拡大に十分警戒が必要である。

### 2. LVFXの耐性機構

キノロン系抗菌薬は、細菌のII型トポイソメラーゼで

Table 2. Levofloxacin pharmacokinetic and PK-PD parameters for *S. pneumoniae* calculated by Monte Carlo simulation

Parameter	Statistics	500 mg × 1/day	100 mg × 3/day
Pharmacokinetic			
$C_{max}$ ( $\mu\text{g/mL}$ )	median (5th and 95th percentiles)	6.09 (3.34, 10.2)	2.11 (1.23, 3.89)
$AUC_{0-24h}$ ( $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ )	median (5th and 95th percentiles)	68.41 (38.6, 132.3)	41.04 (23.2, 79.4)
PK-PD			
$C_{max}/MIC$	median (5th and 95th percentiles)	11.31 (4.58, 29.4)	3.93 (1.60, 10.9)
$AUC_{0-24h}/MIC$	median (5th and 95th percentiles)	127.1 (50.2, 370.7)	76.2 (30.1, 222.4)
Percentage of subjects whose PK-PD parameters reached the target			
$C_{max}/MIC \geq 5$	(%)	93.5	31.4
$AUC_{0-24h}/MIC \geq 30$	(%)	98.5	95.1

ある DNA ジャイレースおよび Topoisomerase IV (Topo IV) に作用し、DNA 複製を阻害することにより抗菌活性を示す。DNA ジャイレースは DNA の複製・転写・組み換え・修復など重要な役割を果たし、サブユニット A (GyrA) とサブユニット B (GyrB) の各 2 分子からなる 4 量体の酵素である。Topo IV は、複製された DNA を娘細胞へ分配するためのデカテネーション反応を触媒する役割を担い、ParC および ParE の各 2 分子からなる 4 量体の酵素である。細菌のキノロン系抗菌薬に対する耐性度は、これら標的酵素の各サブユニットをコードする遺伝子 *gyrA*, *gyrB*, *parC* もしくは *parE* のキノロン耐性決定領域 (QRDR) に変異が蓄積されることにより段階的に上昇することが報告されている<sup>6-10)</sup>。

### 3. PK-PD パラメータおよびモンテカルロシミュレーション法による効果の予測

抗菌薬の効果、抗菌薬の体内動態と抗菌活性との組み合わせで理解しようとする PK-PD 解析が実施されるようになり、抗菌薬適正使用の向上に大いに威力を発揮している。キノロン系抗菌薬は濃度依存的な殺菌作用を示し、治療効果に相関する主要な PK-PD パラメータは血中 24 時間 AUC と MIC の比 ( $AUC_{0-24h}/MIC$ ) であり<sup>11-14)</sup>、耐性化の抑制は  $C_{max}$  と MIC の比 ( $C_{max}/MIC$ ) に相関することが報告されている<sup>15-18)</sup>。*S. pneumoniae* 感染症患者に対して、それぞれの効果が期待されるキノロン系抗菌薬のターゲット値は、 $AUC_{0-24h}/MIC$  が 30 以上<sup>19)</sup>、 $C_{max}/MIC$  が 5 以上<sup>15)</sup>とされている。

谷川原らは、モンテカルロシミュレーション法を用いて、*S. pneumoniae* 感染症患者における LVFX のターゲット値の達成率を用法・用量別に検討した (Table 2)<sup>20)</sup>。その結果、ターゲット値とされる  $AUC_{0-24h}/MIC$  が 30 以上を満たす割合は、100 mg 1 日 3 回投与が 95.1% と 500 mg 1 日 1 回投与が 98.5%、 $C_{max}/MIC$  5 以上の患者の割合はそれぞれ 31.4% と 93.5% であり、500 mg 1 日 1 回

投与でより耐性化を抑制することが期待された。

### 4. *In vitro* ヒト血中濃度シミュレーションモデルを用いた殺菌作用および耐性菌出現の検討

呼吸器感染症と尿路感染症の代表的な原因菌であり、また治療上耐性化が危惧されている *S. pneumoniae* および *E. coli* を用いて、LVFX の用法・用量が「1 回 100 mg 1 日 3 回」、「250 mg 1 日 1 回 (*E. coli* のみ検討)」および「500 mg 1 日 1 回」投与時のヒト血中濃度を培地中に再現し、LVFX の殺菌効果および耐性菌出現の有無を検討した<sup>21)</sup>。

標的酵素の QRDR にアミノ酸変異を有さない臨床分離株 *S. pneumoniae* (EG00453) に対する殺菌効果および薬剤作用 24 時間後のポピュレーション解析結果を Fig. 1A, B に示す。LVFX 500 mg 1 日 1 回投与モデルでは高い殺菌効果が認められたが、100 mg 1 日 3 回投与モデルでは殺菌効果は認められなかった。また、ポピュレーション解析を行った結果、500 mg 1 日 1 回投与モデルでは薬剤作用 24 時間後に作用前と比較して LVFX に対する感受性が低下したコロニーは確認されなかったが、100 mg 1 日 3 回投与モデルでは LVFX に対する感受性が 1/8 に低下したコロニーの出現が確認された。

LVFX 感受性の臨床分離株 *E. coli* (GK00459) に対する殺菌作用および薬剤作用 24 時間後のポピュレーション解析結果を Fig. 1C, D に示す。500 mg 1 日 1 回投与モデルでは殺菌効果が認められたが、100 mg 1 日 3 回投与モデルでは十分な殺菌効果は認められず、薬剤 24 時間後の菌数は初期菌量を上回った。また、ポピュレーション解析を行った結果、500 mg 1 日 1 回投与モデルでは LVFX に対する感受性低下コロニーの出現は認められなかったが、100 mg 1 日 3 回投与モデルでは LVFX に対する感受性が薬剤作用前と比較して 1/2 に低下したコロニーが確認された。

以上の結果から、500 mg 1 日 1 回投与は 100 mg 1 日 3

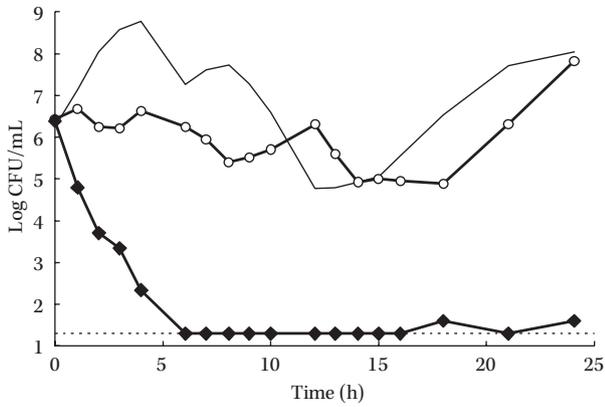


Fig. 1A. Bactericidal activity of levofloxacin against *Streptococcus pneumoniae* clinical isolate (EG00453) in an *in vitro* pharmacokinetic model. Open circles, 100 mg t.i.d.; closed diamonds, 500 mg q.d.; solid line, growth control, dotted line; detection limit.

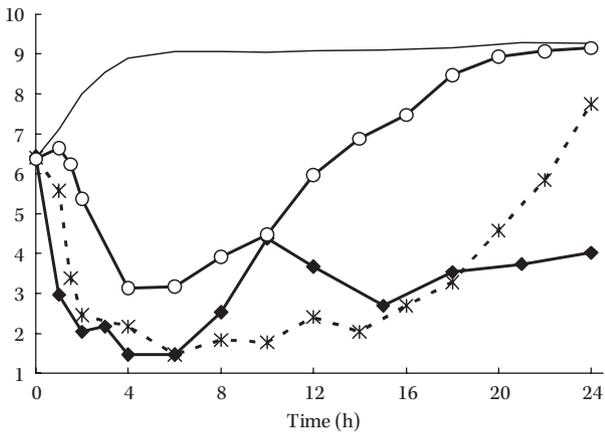


Fig. 1C. Bactericidal activity of levofloxacin against *Escherichia coli* clinical isolate (GK00459) in an *in vitro* pharmacokinetic model. Open circles, 100 mg t.i.d.; dotted line with asterisks, 250 mg q.d.; closed diamonds, 500 mg q.d.; solid line, growth control.

回と比較して、治療効果および耐性化抑制により効果的であることが示唆された。

### III. 臨床試験の成績

日本と中国で呼吸器感染症および尿路感染症を対象とした一般臨床試験を実施するとともに、日本人と中国人の薬物動態を比較し、中国人の臨床試験成績の日本人への外挿性の可否を検討した。さらに、日本人を対象にQT間隔への影響、健康高齢者および腎機能障害患者を対象に薬物動態試験を実施し、LVFX 500 mg 1日1回投与の安全性および投与量の調節を検討した。

#### 1. 薬物動態

##### 1) 健康成人男性における薬物動態

日本人の健康成人男性にLVFX 250 mg, 500 mg, 750 mg および 1,000 mg を空腹時単回経口投与した時の薬

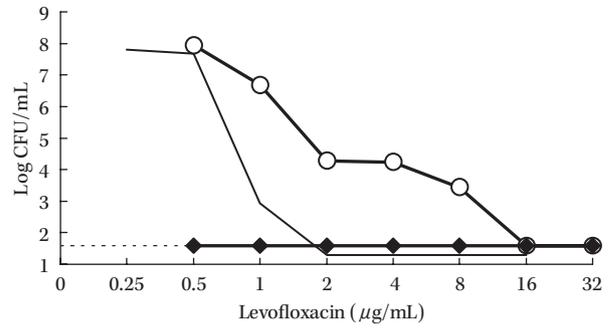


Fig. 1B. Frequency of resistant population in *Streptococcus pneumoniae* clinical isolate (EG00453) after simulating serum concentration of levofloxacin. Open circles, 100 mg t.i.d.; closed diamonds, 500 mg q.d.; solid line, control with no drug treatment, dotted line; detection limit.

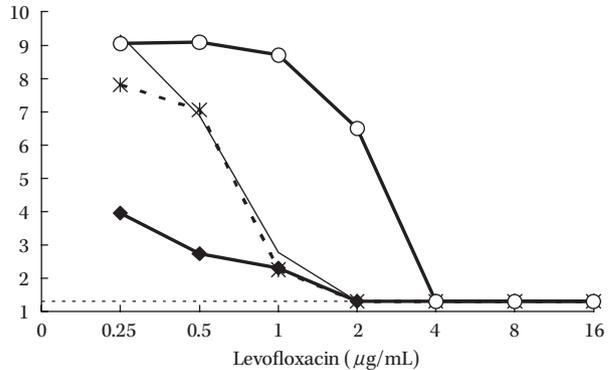


Fig. 1D. Frequency of resistant population in *Escherichia coli* clinical isolate (GK00459) after simulating serum concentration of levofloxacin. Open circles, 100 mg t.i.d.; dotted line with asterisks, 250 mg q.d.; closed diamonds, 500 mg q.d.; solid line, control with no drug treatment, dotted line; detection limit.

物動態パラメータを Table 3 (A) に示す<sup>22)</sup>。各投与群での  $t_{max}$  は 1.0~1.4 時間であり、 $t_{1/2}$  は 7.4~9.6 時間であった。投与後 72 時間までの未変化体としての累積尿中排泄率は約 80% であった。250~1,000 mg の投与量の範囲では、 $C_{max}$  は投与量の増加に比例して上昇したが、 $AUC_{0-72h}$  は投与量の増加以上に上昇した。

日本人の健康成人男性に LVFX 500 mg を 1 日 1 回、7 日間反復投与した時の薬物動態パラメータを Table 3 (B) に示す<sup>22)</sup>。反復投与時の  $AUC_{0-24h}$  と単回投与時の  $AUC_{0-inf}$  に大きな差はなく、LVFX の薬物動態は反復投与により変化しないと考えられた。

#### 2) 日本人と中国人の薬物動態の比較

中国人の健康成人男性を対象に LVFX 500 mg を空腹時単回経口投与した時の薬物動態パラメータ (Jing Zhang. 他, personal communication) は、 $C_{max}$  が 7.02  $\mu\text{g/mL}$ 、 $t_{max}$  が 1.4 時間、 $t_{1/2}$  が 9.4 時間、 $AUC_{0-inf}$  が 54.76

Table 3. Pharmacokinetic levofloxacin parameters in (A) single-dose and (B) multiple-dose studies

(A) Single-dose study											
Dose (mg)	n			C <sub>max</sub> (μg/mL)	t <sub>max</sub> (h)	t <sub>1/2</sub> (h)	AUC <sub>0-inf</sub> (μg·h/mL)	CL <sub>r</sub> /F (L/h)	Vd <sub>z</sub> /F (L)	CL <sub>r</sub> (L/h)	
250	Japanese	9	mean	3.72	1.1	7.4	21.85	11.6	120.7	9.1	
			SD	0.93	0.3	1.7	2.94	1.6	16.6	1.5	
500	Japanese	9	mean	7.35	1.4	9.6	58.02	8.8	123.6	7.4	
			SD	2.21	0.7	2.1	9.68	1.3	36.0	1.1	
	Chinese	9	mean	7.02	1.4	9.4	54.76	9.4	124.3	7.8	
			SD	2.47	1.2	2.0	8.74	1.8	25.6	1.7	
750	Japanese	9	mean	10.53	1.3	8.8	83.34	9.1	116.0	7.2	
			SD	3.32	0.5	1.5	9.26	1.0	26.2	0.9	
1,000	Japanese	9	mean	15.37	1.0	7.5	111.83	9.1	98.4	7.1	
			SD	2.63	0.5	0.4	14.18	1.1	14.5	1.0	

(B) Multiple-dose study											
	n	Day		C <sub>max</sub> (μg/mL)	C <sub>24h</sub> (μg/mL)	t <sub>max</sub> (h)	t <sub>1/2</sub> (h)	AUC <sub>0-24h</sub> (μg·h/mL)	Vd <sub>z</sub> /F (L)	CL <sub>ss</sub> /F (L/h)	CL <sub>r</sub> (L/h)
Japanese nonelderly	9	1	mean	6.02	0.37	1.7	—	43.36	—	—	8.06
			SD	1.04	0.08	0.8	—	3.76	—	—	0.75
		7	mean	6.32	0.47	1.9	9.4	49.67	136.58	10.24	7.80
			SD	1.15	0.15	0.9	2.9	6.68	36.37	1.51	0.89
Japanese elderly	9	1	mean	6.49	0.71	3.3	—	58.75	—	—	5.41
			SD	0.90	0.20	0.7	—	8.91	—	—	1.27
		7	mean	7.14	0.91	4.1	9.5	67.49	103.98	7.56	5.46
			SD	2.09	0.30	2.5	1.8	10.70	28.55	1.13	1.10

μg·h/mLであった (Table 3 (A))。日本人および中国人の健康成人男性における LVFX の薬物動態に大きな差は認められず、中国人を対象とした臨床試験成績を日本人に外挿することは可能と判断した。

### 3) 高齢者の薬物動態

日本人健康高齢者 (67~73 歳) を対象に、LVFX 500 mg 1 日 1 回、7 日間食後反復経口投与した時の薬物動態パラメータを Table 3 (B) に示す<sup>22)</sup>。健康成人男性および健康高齢者の投与開始 7 日目の C<sub>max</sub> はそれぞれ 6.32, 7.14 μg/mL (対健康成人男性比=1.13), AUC<sub>0-24h</sub> は 49.67, 67.49 μg·h/mL (同=1.38), t<sub>max</sub> は 1.9, 4.1 時間 (同=2.16), t<sub>1/2</sub> は 9.4, 9.5 時間 (同=1.01) であった。健康高齢男性は、健康成人男性と比べて AUC<sub>0-24h</sub> が高値を示し、t<sub>max</sub> が遅延したが、C<sub>max</sub> および t<sub>1/2</sub> に大きな差は認められなかった。

### 4) 腎機能低下者の薬物動態

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、LVFX 500 mg を単回経口投与時の薬物動態パラメータを Table 4 に示す<sup>23)</sup>。II 群または III 群では、I 群に比べ LVFX の排泄の遅延、t<sub>1/2</sub> の延長および AUC<sub>0-72h</sub> の上昇が認められた。

## 2. 有効性の検討

有効性評価を目的とした臨床試験の登録被験者数は日本 339 例、中国 1,266 例であり、このうち PPS 解析対象被験者数は呼吸器感染症が日本 144 例、中国 775 例、尿路感染症が日本 157 例、中国 307 例であった。投与終了・中止時の臨床効果および細菌学的効果を国別疾患別にそれぞれ Table 5 および Table 6 に示す。

### 1) 呼吸器感染症を対象とした試験 (日本)<sup>24)</sup>

有効率は 95.1% (136/143 例) であった。診断名別の有効率は、市中肺炎が 93.1% (94/101 例)、慢性呼吸器病変の二次感染と急性気管支炎はいずれも 100% (28/28 例、14/14 例) であった。

呼吸器感染症の主要な原因菌である *S. pneumoniae* (19 株), *H. influenzae* (21 株), *M. (B.) catarrhalis* (7 株) の消失率は、いずれも 100% であった。

### 2) 複雑性尿路感染症を対象とした試験 (日本)<sup>25)</sup>

有効率は 83.4% (131/157) であった。診断名別の有効率は、複雑性腎盂腎炎が 73.3% (11/15), 複雑性膀胱炎が 84.5% (120/142) であった。

複雑性尿路感染症の主要原因菌の消失率は、*E. coli* が 86.7% (65/75), *Enterococcus faecalis* が 86.7% (52/60), *Klebsiella pneumoniae* が 100% (16/16), *Pseudomonas aeruginosa* が 88.9% (8/9) であり、全体で 88.8% (215/242) であった。

Table 4. Pharmacokinetic levofloxacin parameters after single oral administration (500 mg) to subjects with impaired renal function

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

Mean ± SD

<sup>a)</sup>Group I: C<sub>cr</sub> ≥ 50 mL/min<sup>b)</sup>Group II: 20 ≤ C<sub>cr</sub> < 50 mL/min<sup>c)</sup>Group III: C<sub>cr</sub> < 20 mL/min, except for dialysis subjects

Table 5. Clinical efficacy at treatment completion

Diagnosis	Efficacy (%)			
	Japanese		Chinese	
Respiratory tract infection	136/143	95.1	747/768	97.3
Community-acquired pneumonia	94/101	93.1	348/357	97.5
Secondary infection of chronic respiratory diseases	28/28	100.0	399/411	97.1
Acute bronchitis	14/14	100.0	—	—
Urinary tract infection	131/157	83.4	253/294	86.1
Complicated UTI	131/157	83.4	16/24	66.7
Pyelonephritis	11/15	73.3	—	—
Cystitis	120/142	84.5	—	—
Uncomplicated UTI	—	—	237/270	87.8
Acute uncomplicated cystitis	—	—	76/86	88.4
Acute uncomplicated pyelonephritis	—	—	70/78	89.7
Recurrent uncomplicated UTI	—	—	91/106	85.8

3) 下気道感染症および尿路感染症を対象とした試験 (中国, XX Huang and Y Zhang, personal communication)

下気道感染症の有効率は 97.3% (747/768) であった。診断名別の有効率は、市中肺炎が 97.5% (348/357 例)、慢性呼吸器病変の二次感染は 97.1% (399/411 例) であった。尿路感染症の有効率は 86.1% (253/294) であった。診断名別の有効率は、複雑性尿路感染症が 66.7% (16/24)、急性単純性膀胱炎が 88.4% (76/86)、急性単純性腎盂腎炎が 89.7% (70/78) および反復性単純性尿路感染症が 85.8% (91/106) であった。

下気道感染症の主要な原因菌の消失率は、*S. aureus* が 100% (21/21)、*S. pneumoniae* が 96.6% (28/29)、*K. pneumoniae* が 98.5% (64/65)、*H. influenzae* が 97.4% (37/38) および *Haemophilus parainfluenzae* が 90.5% (67/74) であった。尿路感染症の主要な原因菌の消失率は、*E. coli* が 91.5% (86/94)、*K. pneumoniae* が 100% (13/13)、*P. mirabilis* が 100% (13/13) であった。

### 3. 安全性

日本および中国において、LVFX 500 mg 1 日 1 回投与の試験に登録され、LVFX が投与された 1,582 例を安全性評価対象とした。発現した副作用を国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J) Ver.10.0 の器官別大分類および基本語で以下に記述した。

#### 1) 副作用の発現状況

安全性評価対象 1,582 例のうち 29.1% (460 例) に副作用が発現した (Table 7)。発現率 1% 以上の副作用とその発現率は、浮動性めまい 3.7% (59 例)、悪心 3.5% (55 例)、白血球数減少 3.2% (50 例)、不眠症 2.3% (37 例)、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 1.8% (29 例)、血中乳酸脱水素酵素増加 1.6% (26 例)、頭痛 1.5% (23 例)、下痢 1.4% (22 例)、嘔吐 1.4% (22 例)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 1.4% (22 例)、好酸球数増加 1.2% (19 例)、血小板数減少 1.1% (18 例) であった。これらの副作用は、いずれも LVFX で以前より報告されていた副作用であり、また、従来の臨床試験における発現率と比べて特に発現率が高い副作用は認めら

Table 6. Bacteriological response

Causative bacteria	Eradication (%)			
	respiratory tract infection		urinary tract infection	
	Japanese	Chinese	Japanese	Chinese
<i>Staphylococcus aureus</i>	2/2	21/21 (100.0)	8/10 ( 80.0)	4/4 (100.0)
<i>Staphylococcus capitis</i>	—	—	3/3	—
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	—	—	5/5	4/4 (100.0)
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	—	—	—	1/1
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	—	—	1/1	5/5 (100.0)
CNS	—	—	12/13 ( 92.3)	1/1
<i>Streptococcus agalactiae</i>	—	1/1	11/12 ( 91.7)	1/1
<i>Streptococcus anginosus</i>	—	—	—	2/2 (100.0)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	19/19 (100.0)	28/29 ( 96.6)	—	—
<i>Streptococcus salivarius</i>	—	—	1/1	—
<i>Streptococcus sanguinis</i>	—	—	—	1/1
<i>Streptococcus mitis</i>	—	1/1	—	0/1 ( 0.0)
$\beta$ -hemolytic <i>Streptococcus</i>	—	7/8 ( 87.5)	—	—
<i>Enterococcus faecalis</i>	—	—	52/60 ( 86.7)	2/2 (100.0)
<i>Enterococcus faecium</i>	—	0/1 ( 0.0)	2/3	0/1 ( 0.0)
<i>Enterococcus avium</i>	—	—	2/2	—
<i>Enterococcus durans</i>	—	—	1/1	—
<i>Enterococcus gallinarum</i>	—	—	1/1	—
<i>Leuconostoc</i> spp.	—	—	—	1/1
<i>Gemella morbillorum</i>	—	—	—	1/1
<i>Neisseria</i> spp.	—	2/2 (100.0)	—	—
<i>Moraxella (Branhamella) catarrhalis</i>	7/7 (100.0)	7/7 (100.0)	—	—
<i>Escherichia coli</i>	—	5/6 ( 83.3)	65/75 ( 86.7)	86/94 ( 91.5)
<i>Citrobacter freundii</i>	—	1/1	1/1	—
<i>Citrobacter koseri</i>	—	—	2/2	—
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1/1	64/65 ( 98.5)	16/16 (100.0)	13/13 (100.0)
<i>Klebsiella oxytoca</i>	—	3/3 (100.0)	2/2	1/1
<i>Klebsiella ozaenae</i>	—	2/2 (100.0)	—	—
<i>Enterobacter cloacae</i>	—	1/3 ( 33.3)	3/4	—
<i>Enterobacter aerogenes</i>	—	1/1	2/2	2/2 (100.0)
<i>Serratia marcescens</i>	—	3/3 (100.0)	4/4	—
<i>Proteus mirabilis</i>	—	5/5 (100.0)	4/4	13/13 (100.0)
<i>Proteus vulgaris</i>	—	2/2 (100.0)	—	—
<i>Morganella morganii</i>	—	—	5/6 ( 83.3)	—
<i>Providencia rettgeri</i>	—	1/1	—	—
<i>Providencia alcalifaciens</i>	—	—	1/1	—
<i>Pantoea agglomerans</i>	—	1/1	—	—
Enterobacteriaceae	—	—	1/1	—
<i>Haemophilus influenzae</i>	21/21 (100.0)	37/38 ( 97.4)	—	—
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	—	67/74 ( 90.5)	—	—
<i>Haemophilus</i> spp.	—	2/2 (100.0)	—	—
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	—	9/15 ( 60.0)	8/9 ( 88.9)	—
<i>Burkholderia cepacia</i>	—	—	1/1	—
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	—	2/2 (100.0)	—	—
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i>	—	—	1/1	—
<i>Acinetobacter baumannii</i>	—	13/14 ( 92.9)	—	—
<i>Acinetobacter lwoffii</i>	—	3/3 (100.0)	0/1	—
<i>Acinetobacter junii</i>	—	2/2 (100.0)	—	—
<i>Acinetobacter johnsonii</i>	—	—	—	1/1

れなかった。

また、主な背景因子別の副作用発現状況を Table 8 に示す。高齢者あるいは  $C_{cr}$  が低い患者で副作用発現率が高くなる傾向は認められなかった。

## 2) 重篤な有害事象・副作用

11 例に重篤な有害事象の発現を認めた。このうち、1

例で因果関係が否定できなかった。

重篤な副作用を発現した 1 例は、投与 4 日目に肝障害を発現したため、治験薬の投与が中止され入院した。ALP、ALT (GPT) の著明上昇および他の肝機能値 (AST (GOT)、 $\gamma$ -GTP) の上昇傾向が認められ、薬物療法 (強力ネオミノファーゲンシー) が施行され、発現から 25

Table 7. Adverse drug reactions

PT <sup>a)</sup>	Patients evaluated for safety	Japanese	Chinese	Total
	Patients with adverse drug reaction (%)	337	1,245	1,582
		93 (27.6)	367 (29.5)	460 (29.1)
Dizziness		6 ( 1.8)	53 ( 4.3)	59 ( 3.7)
Nausea		13 ( 3.9)	42 ( 3.4)	55 ( 3.5)
White blood cell count decreased		2 ( 0.6)	48 ( 3.9)	50 ( 3.2)
Insomnia		2 ( 0.6)	35 ( 2.8)	37 ( 2.3)
Alanine aminotransferase increased		6 ( 1.8)	23 ( 1.8)	29 ( 1.8)
Blood lactate dehydrogenase increased		0	26 ( 2.1)	26 ( 1.6)
Headache		8 ( 2.4)	15 ( 1.2)	23 ( 1.5)
Diarrhoea		15 ( 4.5)	7 ( 0.6)	22 ( 1.4)
Vomiting		10 ( 3.0)	12 ( 1.0)	22 ( 1.4)
Aspartate aminotransferase increased		5 ( 1.5)	17 ( 1.4)	22 ( 1.4)
Eosinophil count increased		12 ( 3.6)	7 ( 0.6)	19 ( 1.2)
Platelet count decreased		0	18 ( 1.4)	18 ( 1.1)
Stomach discomfort		5 ( 1.5)	10 ( 0.8)	15 ( 0.9)
Anorexia		1 ( 0.3)	14 ( 1.1)	15 ( 0.9)
Hepatic function abnormal		0	15 ( 1.2)	15 ( 0.9)
Platelet count increased		0	15 ( 1.2)	15 ( 0.9)
Rash		4 ( 1.2)	9 ( 0.7)	13 ( 0.8)
Neutrophil count decreased		1 ( 0.3)	12 ( 1.0)	13 ( 0.8)
Asthenia		0	12 ( 1.0)	12 ( 0.8)
Gamma-glutamyltransferase increased		5 ( 1.5)	5 ( 0.4)	10 ( 0.6)
Dyspepsia		4 ( 1.2)	1 ( 0.1)	5 ( 0.3)
Blood creatine phosphokinase increased		4 ( 1.2)	—	—

<sup>a)</sup> MedDRA/J V.10.0

Table 8. Patient profiles versus adverse drug reactions

Patient profiles		Patients with adverse drug reaction (%)					
		Japanese (n = 337)		Chinese (n = 1,245)		Total (n = 1,582)	
Gender	Male	36/181	(19.9)	161/540	(29.8)	197/721	(27.3)
	Female	57/156	(36.5)	206/705	(29.2)	263/861	(30.5)
Age (yr)	< 65	50/138	(36.2)	321/1,074	(29.9)	371/1,212	(30.6)
	65 ≤ to < 75	27/97	(27.8)	46/171	(26.9)	73/268	(27.2)
	75 ≤ to < 80	11/57	(19.3)	—	—	11/57	(19.3)
	80 ≤	5/45	(11.1)	—	—	5/45	(11.1)
Body weight (kg)	< 40	3/11	(27.3)	0/1		3/12	(25.0)
	40 ≤ to < 60	60/198	(30.3)	163/574	(28.4)	223/772	(28.9)
	60 ≤ to < 80	29/121	(24.0)	182/594	(30.6)	211/715	(29.5)
	80 ≤	1/7	(14.3)	22/76	(28.9)	23/83	(27.7)
C <sub>cr</sub> (mL/min) (Cockcroft)	20 ≤ to < 50	8/46	(17.4)	4/13	(30.8)	12/59	(20.3)
	50 ≤ to < 80	34/153	(22.2)	112/386	(29.0)	146/539	(27.1)
	80 ≤	51/138	(37.0)	247/840	(29.4)	298/978	(30.5)
	unknown	0		4/6	(66.7)	4/6	(66.7)

日後に回復が確認された。なお、当該症例には他薬剤の併用および飲酒歴が確認されている。

3) 非ステロイド性解熱鎮痛消炎剤 (NSAIDs) との併用  
一部のキノロン系抗菌薬は NSAIDs (フェニル酢酸系

Table 9. Levofloxacin effect on QT/QTc interval (ms)

	n	Change from baseline		Mean difference	95% CI maximum
		Levofloxacin	Placebo		
QTcF	48	2.1	- 1.3	3.4	5.2
Male	24	0.4	- 2.2	2.6	5.2
Female	24	3.8	- 0.4	4.2	6.8
Age ≤ 45	24	2.5	0.2	2.3	4.6
Age ≥ 65	24	1.7	- 2.8	4.5	7.1
QTcP	48	4.6	- 0.5	5.2	6.8
QTcB	48	7.6	0.3	7.2	8.9
QT	48	- 8.8	- 4.6	- 4.2	- 0.9

Difference between levofloxacin and placebo treatment in change from the baseline in QT/QTc interval at  $T_{max}$  analyzed using a linear mixed model. The model includes treatment, sequence, and period as fixed effects and subject to random effect. The time-matched baseline of QT interval, age, and gender are included as covariates. QTcP = QT/RR<sup>0.410</sup>.

またはプロピオン酸系)との併用により痙攣を誘発することが報告されている<sup>26)</sup>。安全性評価対象(1,582名)のなかでNSAIDsを併用した38例に認められた有害事象のうち、「精神障害」と「神経系障害」の発現率に着目して検討したが、不眠症および感情不安定がそれぞれ1例(2.6%)、頭痛が2例(5.3%)であり、痙攣は認められなかった。

#### 4) QT 間隔延長に関する検討

キノロン系抗菌薬は活動電位持続時間およびQT間隔を延長することが報告されている<sup>27, 28)</sup>。LVFXは非臨床試験においてQT間隔への影響が小さいことが報告されているが<sup>29)</sup>、米国の臨床薬理試験において、LVFX 1,000 mg および 1,500 mg 単回投与でQT/QTc間隔の延長が認められている<sup>30)</sup>。一方、杉山らはLVFX注射剤(500 mg/100 mL, 1時間点滴静脈内単回投与)を用いてQT間隔への影響を検討しているが<sup>31)</sup>、LVFXによるQT間隔の延長は認められなかった(Table 9)。しかし、国内外の市販後にQT延長症候群、torsades de pointesが報告されており、重篤な心疾患のある患者およびQT延長のある患者に対しては慎重に投与する必要がある。

以上より、LVFX 500 mg 1 日 1 回投与時の重篤な中枢神経障害にいたる可能性は小さく、QT延長のリスクは成人・高齢者ともに小さいと考える。さらに、血糖低下なども含めて用量依存的な所見は得られず、現行の100 mg 1 日 3 回投与と同程度と推測された。

#### IV. 腎機能低下者における用量調節

腎機能低下者にLVFX 500 mgを単回投与時の各被験者の薬物動態パラメータより、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<sup>23)</sup>。各群を代表して $C_{cr}$ が71.8 mL/min (I群)、26.4 mL/min (II群)、10.7 mL/min (III群)の被験者の反復投与時の血漿中濃度シミュレーションをFig. 2に示す。II群の症例は、初日500 mg 1 回投与では反復投与により血漿中濃度の上昇が認められたが、初日500 mg 1 回投与し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日目および7日目で、ほぼ同程度の血漿中濃度となった。一方、III群の症例は、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、7日目にかけて上昇する傾向が認められたが、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日目および7日目で、ほぼ同程度の血漿中濃度となった。

以上より、腎機能低下者にLVFXを投与するにあたっては、 $C_{cr}$ が20以上50未満の患者は「初日500 mg 1 日 1 回、2日目以降250 mg 1 日 1 回投与」、 $C_{cr}$ が20未満の患者では「初日500 mg 1 日 1 回、3日目以降250 mg 隔日投与」の用法・用量を目安として、必要に応じて投与量を減じ、投与間隔をあけて投与することが望ましい。

また、健康高齢男性で $t_{max}$ の遅延とAUCの上昇が認められていることから、高齢者では暴露量が増加する可能性を考慮し、投与量を調整するなど慎重に投与する必要がある。

#### V. おわりに

抗菌薬の汎用による各種耐性菌の増加に対し、抗菌薬の適正使用を早期に臨床現場に推進していくことが急務となっている。LVFXは、その幅広い抗菌スペクトルと強い殺菌力などから臨床にて汎用されている薬剤である。キノロン系抗菌薬はその作用機序から耐性菌の出現しにくい抗菌薬であると考えられてきたが、広汎な使用に伴い、抗菌薬の宿命ともいえる耐性化が進行しつつある。

社団法人日本化学療法学会では、学会シンポジウムや各種教育セミナーで抗菌薬の適正使用に関する演題を数多く取り上げ、耐性菌の出現を抑制することのできる抗菌薬の投与方法などについて検討を重ねてきた。日本ですでに承認されている抗菌薬のなかには、海外の用法・用量と比べて用量不足、配合の割合が不足していることなどが指摘されている薬剤もあるが、現行の用法・用量を見直すことは、企業だけでは対応が困難である。

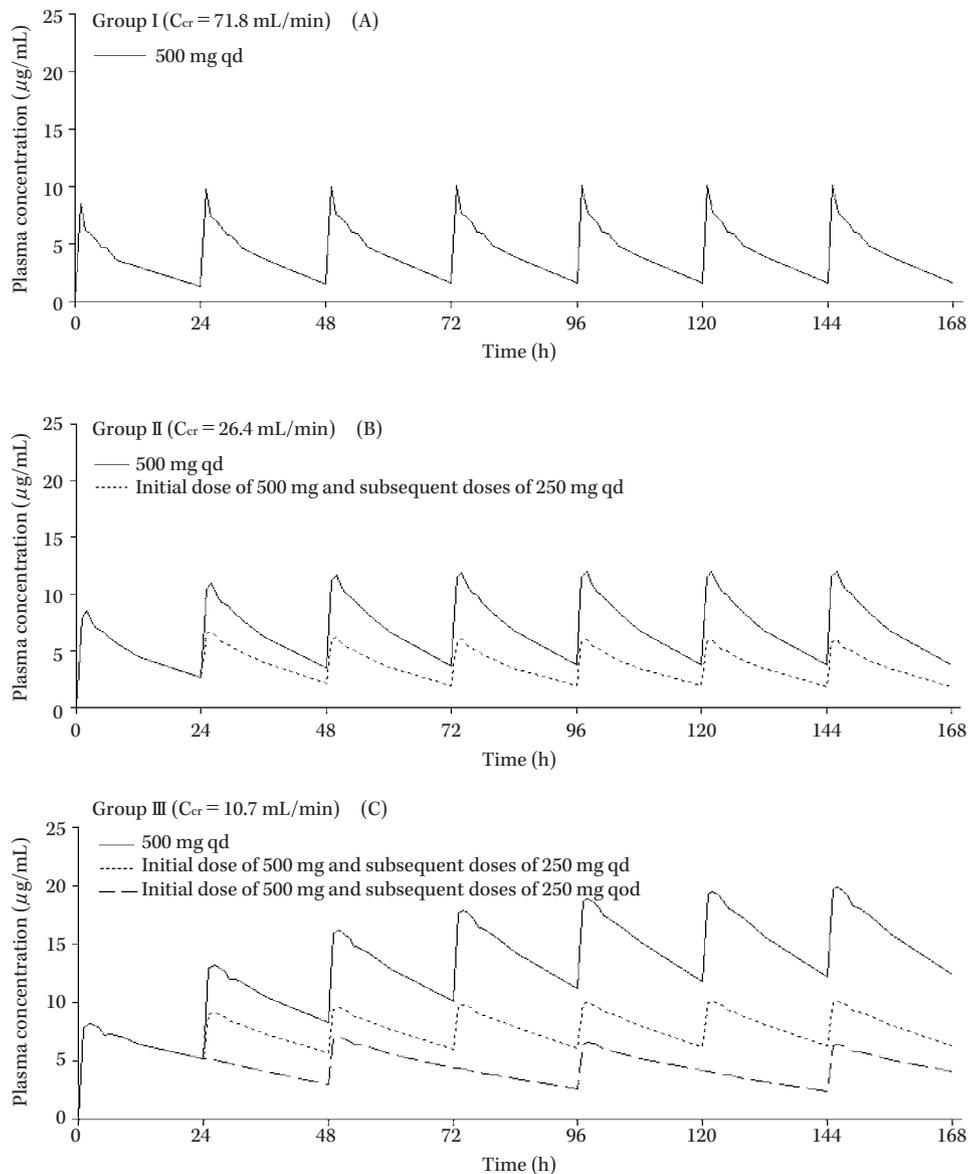


Fig. 2. Simulated plasma concentration of levofloxacin during 7-day treatment. Plasma concentration-time profiles for typical patients with  $C_{cr} = 71.8$  mL/min (Group I),  $C_{cr} = 26.4$  mL/min (Group II), and  $C_{cr} = 10.7$  mL/min (Group III).

LVFX 500 mg 1日1回投与は、非臨床試験での検討ならびに日本および中国の臨床試験成績から、現行の用法・用量に比べて耐性菌の増加を抑制することが期待できるとともに、十分な有効性および安全性が確認された。キノロン系抗菌薬の耐性化の進展を抑制するために、日本においてもLVFXの新用法・用量に速やかに切り替えられることが望まれる。

われわれ感染症治療に携わる者として、患者一人ひとりへ最良の抗菌薬を速やかに提供するためには、職、地域などの壁を乗り越えて、開発に取り組む必要がある。今回報告したLVFX 500 mg 1日1回投与の開発は、中国の感染症学会関係者の協力を得て、早期に結実させることができた。今回の経験を活かして、「学会」、「規制当局」

および「企業」が連携・協力するとともに、日本、中国、韓国などアジア地域での相互協力体制を成熟させることにより、抗菌化学療法の発展をアジア地域が牽引し、人類の福祉と医療に貢献していきたいと考える。

#### 謝 辞

本稿を終えるにあたり、中国においてLVFX 500 mg 1日1回投与の臨床試験を取り纏めいただいた、復旦大学附属華山医院抗生薬研究所 張嬰元先生、ならびに国内でご協力いただいた諸先生方に深謝いたします。

#### 文 献

- 1) 山口恵三, 宮崎修一, 樫谷総子, 岩田守弘: レボフロキサシン-サーベイランスグループ: 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 Antibiot 2000; 53: 387-408
- 2) 山口恵三, 大野 章, 榎谷総子, 岩田守弘: レボフロキサシン-サーベイランスグループ: 2000年に全国37施設から分離された臨床分離株8,474株の各種抗菌薬に対する感受性サーベイランス。Jpn J Antibiot 2003; 56: 341-64
  - 3) 山口恵三, 大野 章, 榎谷総子, 岩田守弘: レボフロキサシン-サーベイランスグループ: 2002年に全国52施設から分離された臨床分離株11,475株の各種抗菌薬に対する感受性サーベイランス。Jpn J Antibiot 2005; 58: 17-44
  - 4) 山口恵三, 大野 章, 石井良和, 館田一博, 岩田守弘: 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
  - 5) Yokota S, Sato O, Kuwahara O, Habadera S, Tsukamoto N, Ohuchi H, et al: Fluoroquinolone-resistant Streptococcus pneumoniae strains occur frequently in elderly patients in Japan. Antimicrob Agents Chemother 2002; 46: 3311-5
  - 6) 吉田博明: 細菌におけるキノロン耐性メカニズム。日本細菌学雑誌 1996; 51: 973-92
  - 7) Hooper D C: Mechanisms of fluoroquinolone resistance. Drug Resist Updat 1999; 2: 38-55
  - 8) Piddock L J: Mechanisms of fluoroquinolone resistance: an update 1994-1998. Drugs 1999; 58 Suppl 2: 11-8
  - 9) Eliopoulos G M: Quinolone resistance mechanisms in pneumococci. Clin Infect Dis 2004; 38 (Suppl 4): S350-6
  - 10) Heisig P: Genetic evidence for a role of parC mutations in development of high-level fluoroquinolone resistance in Escherichia coli. Antimicrob Agents Chemother 1996; 40: 879-85
  - 11) Lacy M K, Lu W, Xu X, Tessier P R, Nicolau D P, Quintiliani R, et al: Pharmacodynamic comparisons of levofloxacin, ciprofloxacin, and ampicillin against Streptococcus pneumoniae in an in vitro model of infection. Antimicrob Agents Chemother 1999; 43: 672-7
  - 12) Andes D, Craig WA: Animal model pharmacokinetics and pharmacodynamics: a critical review. Int J Antimicrob Agents 2002; 19: 261-8
  - 13) Craig WA: Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men. Clin Infect Dis 1998; 26: 1-12
  - 14) Craig WA: Does dose matter? Clin Infect Dis 2001; 33 (Suppl 3): S233-7
  - 15) 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 Microbiol Infect Dis 2000; 37: 253-60
  - 16) Preston S L, Drusano G L, Berman A L, Fowler C L, Chow A T, Dornseif B, et al: Pharmacodynamics of levofloxacin. J Am Med Assoc 1998; 279: 125-9
  - 17) Blondeau J M, Zhao X, Hansen G, Drlica K: Mutant prevention concentrations of fluoroquinolones for clinical isolates of Streptococcus pneumoniae. Antimicrob Agents Chemother 2001; 45: 433-8
  - 18) Blaser J, Stone B B, Groner M C, Zinner S H: Comparative study with enoxacin and netilmicin in a pharmacodynamic model to determine importance of ratio of antibiotic peak concentration to MIC for bactericidal activity and emergence of resistance. Antimicrob Agents Chemother 1987; 31: 1054-60
  - 19) Nightingale C H, Grant E M, Quintiliani R: Pharmacodynamics and pharmacokinetics of levofloxacin. Chemotherapy 2000; 46 (suppl 1): 6-14
  - 20) 谷川原祐介, 清水貴子, 戸塚恭一: Levofloxacin 500 mg 経口投与時の母集団薬物動態/薬力学解析。日化療会誌 2009; 57 (S-2): 47-54
  - 21) 神田裕子, 千葉めぐみ, 井上和恵, 星野一樹, 田中真由美: In vitro 血中濃度シミュレーションモデルを用いた Streptococcus pneumoniae および Escherichia coli 耐性化防止のための levofloxacin の至適投与方法の検討。日化療会誌 2009; 57: 1-14
  - 22) 柴 孝也, 深瀬広幸, 杉山 篤: 健康成人男性および高齢男性を対象とした levofloxacin 250~1,000 mg の第 I 相臨床試験。日化療会誌 2009; 57 (S-2): 1-11
  - 23) 花岡一成, 川原和也, 長嶋 悟, 堀 誠治: 腎機能障害患者における levofloxacin 500 mg 投与時の体内動態。日化療会誌 2009; 57 (S-2): 12-9
  - 24) 河野 茂, 渡辺 彰, 青木信樹, 二木芳人, 門田淳一, 藤田次郎, 他: 呼吸器感染症に対する levofloxacin 500 mg 1日1回投与の臨床効果。日化療会誌 2009; 57 (S-2): 20-33
  - 25) 松本哲朗, 安田 満, 荒川創一, 門田晃一, 村谷哲郎, 堀 誠治: 複雑性尿路感染症に対する levofloxacin 500 mg 1日1回投与の臨床効果—7日および14日間投与による検討—。日化療会誌 2009; 57 (S-2): 34-46
  - 26) Hori S, Kizu J, Kawamura M: Effects of anti-inflammatory drugs on convulsant activity of quinolones: a comparative study of drug interaction between quinolones and anti-inflammatory drugs. J Infect Chemother 2003; 9: 314-20
  - 27) Ball P: Quinolone-induced QT interval prolongation: a not-so-unexpected class effect. J Antimicrob Chemother 2000; 45: 557-9
  - 28) Rubinstein E, Camm J: Cardiotoxicity of fluoroquinolones. J Antimicrob Chemother 2002; 49: 593-6
  - 29) Furuhashi K: Toxicology assessment of fluoroquinolones: a case study. In Sietsema W K, Chwen R (eds.), Nonclinical drug safety assessment: practical considerations for successful registration, FDA News. Falls Church, USA, 2007; p. 571-88
  - 30) Noel G J, Goodman D B, Chien S, Solanki B, Padmanabhan M, Natarajan J: Measuring the effects of supratherapeutic doses of levofloxacin on healthy volunteers using four methods of QT correction and periodic and continuous ECG recordings. J Clin Pharmacol 2004; 44: 464-73
  - 31) 杉山 篤, 福田涼子, 毛利光志, 藤田朋恵, 熊谷雄治: Levofloxacin 注射剤 500 mg 単回投与の健康被験者における QT 間隔に対する影響。日化療会誌 2009; 57: 106-14

## Overview of new dosage and administration of levofloxacin, 500 mg once a day

Kyoichi Totsuka<sup>1)</sup>, Shigeru Kohno<sup>2)</sup>, Tetsuro Matsumoto<sup>3)</sup>,  
Keisuke Sunakawa<sup>4)</sup> and Kohya Shiba<sup>5)</sup>

<sup>1)</sup> Department of Infectious Diseases, Tokyo Women's Medical University, 8-1 Kawada, Shinjuku-ku, Tokyo, Japan

<sup>2)</sup> Nagasaki University Hospital

<sup>3)</sup> Department of Urology, University of Occupational and Environmental Health

<sup>4)</sup> Laboratory of Infectious Diseases Science, Graduate School of Infection Control Sciences, Kitasato University

<sup>5)</sup> Jikei University School of Medicine

Basic and clinical studies were conducted to determine the feasibility of new dosage and administration of levofloxacin(LVFX) 500 mg once a day based on pharmacokinetic and pharmacodynamic theory.

A basic study to determine bactericidal effects and the appearance of drug-resistant bacteria was conducted using an *in vitro* human blood drug concentration simulation model. New dosage and administration were assumed to inhibit drug-resistant bacteria more potently than the existing dosage and administration of LVFX, which is 100 mg three times a day.

Clinical studies in Japan and China showed that the clinical response (efficacy) when treatment was completed was 95.1% (136/143) in Japan and 97.3% (747/768) in China for respiratory tract infection (RTI) and 83.4% (131/157) in Japan and 86.1% (253/294) in China for urinary tract infection (UTI), indicating similar efficacy. In terms of safety, adverse drug reaction incidence was 29.1% (460/1,582). Major adverse reactions included dizziness in 3.7%, nausea in 3.5%, leucopenia in 3.2%, and insomnia in 2.3%. These events had been previously reported as LVFX-related adverse drug reactions, and their incidence was similar to that reported.

These findings indicate that new dosage and administration inhibit drug-resistant bacteria and are as effective and safe as the existing dosage and administration.