

【原著・基礎】

ヒト血清中濃度シミュレーションモデルにおける
levofloxacin の殺菌作用

田中眞由美¹⁾, 内田 洋子¹⁾, 吉原 清美¹⁾, 赤坂 高明¹⁾,
村上 要一¹⁾, 佐藤 謙一¹⁾, 辻 明良²⁾

¹⁾第一製薬株式会社創薬第一研究所*

²⁾東邦大学医療短期大学

(平成 12 年 1 月 21 日受付平成 12 年 3 月 14 日受理)

主要呼吸器感染症原因菌に対する levofloxacin (LVFX) の有効性を血中濃度シミュレーションモデルを用いて検討した。その結果, LVFX の MIC が 1 および 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の *Streptococcus pneumoniae* に対して, LVFX は, 200 mg 1 日 2 回投与 (b.i.d.) の血中濃度シミュレーションモデルにおいて, 検出限界以下に殺菌し, 良好な殺菌作用を示した。LVFX 100 mg 1 日 3 回投与 (t.i.d.) モデルでは MIC 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の *S. pneumoniae* に対しては殺菌作用が, また MIC 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の菌に対しては静菌作用が観察された。24 時間後に再増殖した菌における LVFX 感受性を測定した結果, 耐性化したコロニーの出現は認められなかった。*Haemophilus influenzae* に対しては MIC 0.008 および 0.03 $\mu\text{g}/\text{mL}$ のいずれの株においても LVFX シミュレーションモデルは良好な殺菌作用を示した。キノロン薬感受性 *Moraxella catarrhalis* (LVFX MIC: 0.03 $\mu\text{g}/\text{mL}$) に対しては LVFX の 100 mg t.i.d. および 200 mg b.i.d. モデルでの殺菌作用はきわめて良好であったが, MIC 値が 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ である菌株に対しては LVFX は, 100 mg t.i.d. モデルで静菌的に作用し, LVFX 200 mg b.i.d. モデルにおいても作用 24 時間目での生残数は 10^2 CFU/mL \sim 10^3 CFU/mL であった。しかしながら, LVFX 感受性では *S. pneumoniae* の場合と同様に, 耐性化したコロニーは認められなかった。以上の検討結果を各種ファーマコダイナミクスパラメータを用いて比較すると, LVFX の殺菌効果は AUC/MIC が 20 \sim 25 SIT⁻¹·h の AUC/MIC 値で十分な殺菌効果を発揮することが示唆されるとともに, 初回薬剤投与による殺菌力すなわち短時間殺菌力が 24 時間後の殺菌効果に影響している傾向があった。

Key words: levofloxacin, シミュレーションモデル, 殺菌作用, 肺炎球菌, インフルエンザ菌

呼吸器感染症の主要原因菌には, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* および *Moraxella catarrhalis* が知られており¹⁾, *S. pneumoniae* では penicillin 耐性菌 (PRSP) の, *H. influenzae* では β -lactamase 産生菌や β -lactamase 非産生 ampicillin 耐性菌 (BLNAR) の増加が問題となっている²⁻⁴⁾。しかし, これらの β -lactam 薬耐性菌は, その作用機序の相違によりキノロン系抗菌薬と交差耐性を示さないことが期待される。一方, キノロン系抗菌薬の 1 つである levofloxacin (LVFX) は ofloxacin (OFLX) の光学活性 ℓ 体であり, 嫌気性菌を含むグラム陽性菌およびグラム陰性菌に対して幅広い抗菌スペクトルと強い抗菌力を, また優れた体内動態と安全性を有していることが知られており⁵⁾, 最近の臨床分離 *S. pneumoniae*, *H. influenzae* および *M. catarrhalis* に対しても良好な抗菌力を保っている⁶⁻⁸⁾。さらに, 近年, 抗菌薬の抗菌活性評価法としてのファーマコダイナミクスの重要性が再認識され, 用法・用量を加味した抗菌薬の評価が実施されるようになってきた。Ciprofloxacin (CPFX) では, AUC/MIC または AUIC (Time above MIC 時の AUC を MIC で割った値, area under the inhibitory

curve)⁹⁾が 125 SIT⁻¹·h 以上であれば治療効果が期待できるとの報告がなされている¹⁰⁾。

本報告は *S. pneumoniae*, *H. influenzae* および *M. catarrhalis* に対する本剤の有用性を明確にすることを目的に, 臨床における常用量 100 mg 1 日 3 回 (t.i.d.) および 200 mg 1 日 2 回 (b.i.d.) 投与を想定したヒト血清中濃度シミュレーションモデルにおける殺菌力を比較検討した成績である。

I. 実験材料および方法

1) 使用菌株および薬剤

使用菌株としては, 1996 年に臨床より分離された *S. pneumoniae* 033806 (PRSP), *S. pneumoniae* 033990 (PISP) および *H. influenzae* 033807 (BLNAR), 1998 年分離の *H. influenzae* 037734 (β -lactamase 産生), *M. catarrhalis* 033106 および *M. catarrhalis* 037206 の計 6 株を用いた⁶⁾。いずれも LVFX サーベイランスグループにて収集された菌株である。薬剤は, 当研究所内で合成した LVFX および ciprofloxacin (CPFX), Sigma Aldrich Japan より購入した ampicillin (ABPC) およ

び benzylpenicillin (PCG) を用い、各菌株に対する LVFX, CPFX, ABPC および PCG の MIC 値を Table 1 に示した。

2) シミュレーションモデルの設定

本実験系に用いた LVFX 100 mg t.i.d. および 200 mg b.i.d. モデルの薬剤濃度は phase I 単回投与時の血清中濃度推移をもとづいて設定し、オートシミュレーションシステム (PASS-400, 大日本精機) のコンピュータ上で 1 日 6 時間ごと 3 回または 10 時間ごと 2 回投与時の濃度推移を設定した (Fig. 1)。本システムでの Mueller Hinton broth (MHB; Difco) および 5% 馬血清加 MHB 使用時における濃度推移を確認するため、HPLC 法を用いて培養液中濃度を確認した。

3) 殺菌作用の検討

当研究所保存の各菌株を *S. pneumoniae* および *M. catarrhalis* は 5% 馬血液加 Heart infusion agar (HIA; 栄研) に、*H. influenzae* は 5% Fildes enrichment 加 MHB に接種し、37°C で一夜前培養した。次に、各培養菌液をそれぞれ 5% 馬または緬羊血清加 MHB, MHB および 2.5% Fildes enrichment 加 MHB にて約 2 時間振盪培養し、接種菌液とした。この菌液をオートシミュレーションシステムの培養槽中の同培地に 2% の割合

で接種し、培養を開始した。その後、1 時間ごとに 24 時間後まで最終濃度 3% スキムミルク溶液中にサンプリングするように設定した。なお、3% スキムミルク溶液中にて 4°C に 24 時間放置した際の生菌数に影響を与えないことを *S. pneumoniae* 033990 および *H. influenzae* 033807 を用いて確認した。サンプルは適宜希釈後、Whitley automatic spiral plater (WASP; グンゼ産業) により *S. pneumoniae* および *M. catarrhalis* の場合には 5% 馬血液加 HIA に、また *H. influenzae* の場合には 5% Fildes enrichment 加 HIA 平板培地上に塗抹し、37°C で一夜培養後、寒天平板上のコロニー数を計測し、生菌数を算出した。また、培養 24 時間後に再増殖した菌については 1/4~8 MIC 濃度の LVFX 含有培地上に WASP を用いて塗抹し、37°C で一夜培養後、薬剤非含有 HIA 上の菌数と比較し、薬剤感受性の変化を検討した。

II. 結 果

1) *S. pneumoniae* に対する殺菌作用

S. pneumoniae 培養時に用いる血清の種類により、増殖および殺菌に相違があるか否かを検討するため、*S. pneumoniae* 033806 に対する LVFX 100 mg t.i.d. モデルおよび *S. pneumoniae* 033990 に対する LVFX 200 mg b.i.d. モデルを用いて、5% 馬血清または緬羊血清を用いた際の殺菌作用におよぼす影響の有無を検討した。その結果、control 群および薬剤作用群ともに増殖および殺菌曲線がほぼ一致しており、影響は認められなかった (データを提示せず)。そこで、以降の検討には 5% 馬血清添加 MHB を用いた。

LVFX の MIC 値が 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ である *S. pneumoniae* 033806 に対する LVFX 100 mg t.i.d. および 200 mg b.i.d. シミュレーションモデルでの殺菌作用を検討し、結果を Fig. 2 に示した。Control は活発に分裂増殖を繰り返す、培養開始時に約 10^6 CFU/mL であった菌量は、5~8 時間後に 10^8 CFU/mL 付近でピークを迎え、その後自己融解および培地の流入出により徐々に減少したが、12~13 時間後に再度菌数は増加に転じ、増減を繰り返した。薬剤作用群である 100 mg t.i.d. シミュレーションモデルでは、 3.8×10^2 CFU/mL (5 時間目) まで菌数は減少し、LVFX 2 回目投与によりその増殖は抑えられ、

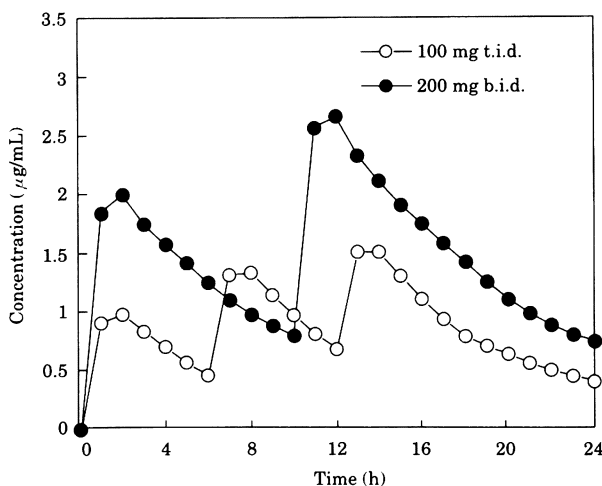


Fig. 1. Simulated serum concentrations of levofloxacin in Mueller-Hinton broth.

Table 1. Antibacterial activity of levofloxacin and other antibacterial agents

Bacteria	Isolated in	MIC ($\mu\text{g}/\text{mL}$)				
		LVFX	CPFV	ABPC	PCG	
<i>S. pneumoniae</i>	033806	1996	1	1	N. T.	4
<i>S. pneumoniae</i>	033990	1996	2	2	N. T.	1
<i>H. influenzae</i>	033807	1996	0.008	0.008	2	N. T.
<i>H. influenzae</i>	037734	1998	0.03	N. T.	>32	N. T.
<i>M. catarrhalis</i>	033106	1998	0.03	N. T.	32	N. T.
<i>M. catarrhalis</i>	037206	1998	2	N. T.	2	N. T.

N. T.: not tested

LVFX: levofloxacin, CPFV: ciprofloxacin, ABPC: ampicillin, PCG: benzylpenicillin

9時間後に検出限界（10 CFU/mL）以下にまで減少した後、以降24時間後まで再増殖は認められなかった。一方、200 mg b.i.d.シミュレーションモデルでは、薬剤作用により一貫して菌数は減少し、11時間後以降に検出限界以下となった。

次にLVFXのMIC値が2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ である*S. pneumoniae* 033990に対する殺菌作用の成績をFig. 3に示した。100 mg t.i.d.モデルでは、controlは分裂増殖を繰り返し、培養開始時約 10^6 CFU/mLであった菌量は6時間後に約 2×10^8 CFU/mLでピークを迎え、その後自己融解および培地の流入入により徐々に減少し、再度増殖に転じた。薬剤投与時には、初回投与では静菌的に作用し、2回目投与により弱い殺菌作用を示したが、初期接種菌量をもっとも減少させた際の菌量すなわち最大殺菌量は約 10^4 CFU/mLであり、24時間後には 2.6×10^2 CFU/mL以上の生残菌が認められた。しかしながら、再増殖菌の薬剤感受性を測定した結果、感受性に変化は認められなかった。このモデルではMIC値が2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であることから、それを上回る時間であるTime above MICが0時間と考えられたが、0.2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 刻みでのMIC値を測定したところ、最小発育阻止濃度は1.4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であり、この値から算出するとTime above MICは1.6時間であった。一方、200 mg b.i.d.シミュレーションモデルでは、培養開始時に約 10^6 CFU/mLであった菌量は、1時間目以降減少し、培養開始後10時間目に

はいったん再増殖を開始するが、2回目投与により検出限界以下に減少し、24時間目まで再増殖は見られなかった。以上の結果より、MIC値が2 (1.4) $\mu\text{g}/\text{mL}$ である*S. pneumoniae* 033990に対して、200 mg 1日2回投与が有効であることが示唆された。

2) *H. influenzae* に対する殺菌作用

LVFXサーベイランスにより収集された、LVFXのMIC分布において標準的な感受性を示した033807株（MIC 0.008 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ）とピークよりやや耐性側に分布した037734株（MIC 0.03 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ）に対する殺菌作用を検討した。*H. influenzae* 033807は、ABPCおよびcefactorに耐性であるが β -lactamase非産生のいわゆるBLNARである。この菌株に対し、LVFX 100 mg t.i.d.および200 mg b.i.d.シミュレーションモデルでは、controlは接種時 1.5×10^6 CFU/mLであった菌量が8時間後に約 10^9 CFU/mLに達し、その後定常期を保った。LVFX作用時には100 mg t.i.d.および200 mg b.i.d.シミュレーションモデルのいずれにおいても、1時間目に検出限界の10 CFU/mL以下にまで殺菌され、良好な殺菌作用が観察された（Fig. 4）。

H. influenzae 037734に対する成績をFig. 5に示した。100 mg t.i.d.シミュレーションモデルにおいて、controlは接種時 6.8×10^6 CFU/mLから緩やかに増殖し、10時間後に約 10^9 CFU/mLに達した後24時間後まで定常期を保った。100 mg t.i.d.シミュレーションモデルにお

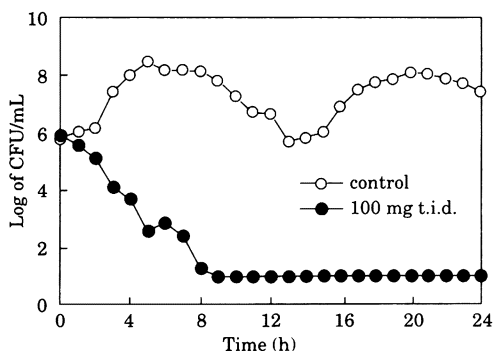


Fig. 2. Bactericidal activity of levofloxacin against *Streptococcus pneumoniae* 033806 in *in-vitro* simulation system model.

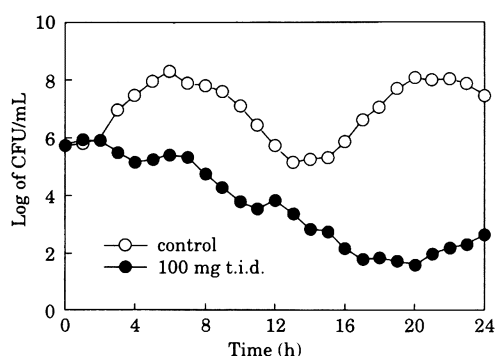
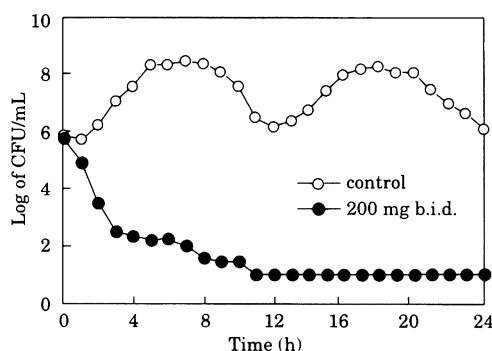
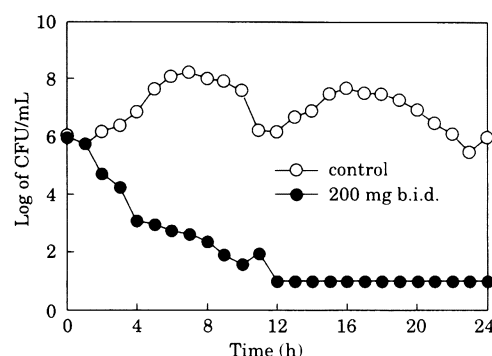


Fig. 3. Bactericidal activity of levofloxacin against *Streptococcus pneumoniae* 033990 in *in-vitro* simulation system model.



いては3時間目に、200 mg b.i.d.シミュレーションモデルにおいては1時間目より検出限界以下にまで殺菌された。*H. influenzae* はいずれの株もMIC値が低値であるため、この良好な殺菌作用は、全供試時間を通じてMIC以上の薬剤濃度を保っていた、すなわちTime above MICがほぼ24時間であったことに起因すると考えられた。

3) *M. catarrhalis* に対する殺菌作用

さらに、1998年度LVFXサーベイランスにより収集された*M. catarrhalis* 2株に対する殺菌作用を検討した。*H. influenzae* の場合と同様にLVFXのMIC分布において標準的な感受性を示す033106株(MIC 0.03

$\mu\text{g/mL}$) と最も高いMIC値を示した037206株(MIC $2\mu\text{g/mL}$) とを選択し、供試した(Figs. 6, 7)。*M. catarrhalis* 033106に対し、100 mg t.i.d.シミュレーションモデルでは、controlの菌量は培養開始時 1.8×10^5 CFU/mLから10時間後に 1.4×10^8 CFU/mLに増殖後、実験終了時24時間後までほぼ定常期を保った。薬剤作用時には4時間目から5時間目に再増殖の傾向があったもののそれ以外は一貫して殺菌され、7時間後以降、検出限界(10 CFU/mL)以下にまで殺菌され、良好な殺菌作用が認められた。200 mg b.i.d.シミュレーションモデルでは、100 mg t.i.d.モデルよりもさらに良好な殺菌作用を示し、1時間後より検出限界以下にまで

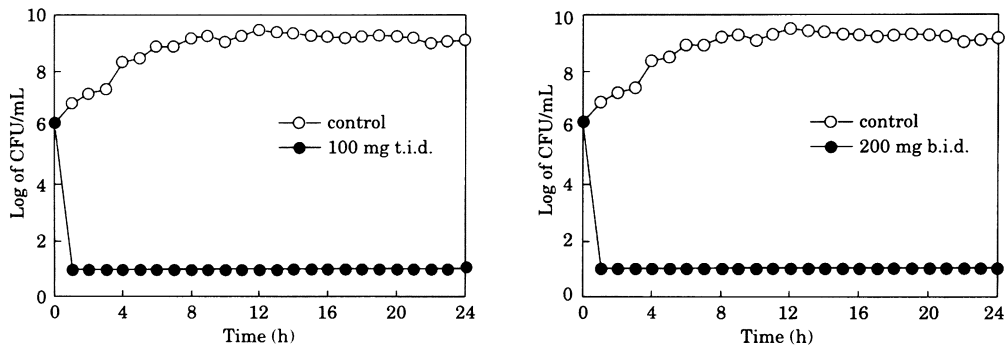


Fig. 4. Bactericidal activity of levofloxacin against *Haemophilus influenzae* 033807 in *in-vitro* simulation system model.

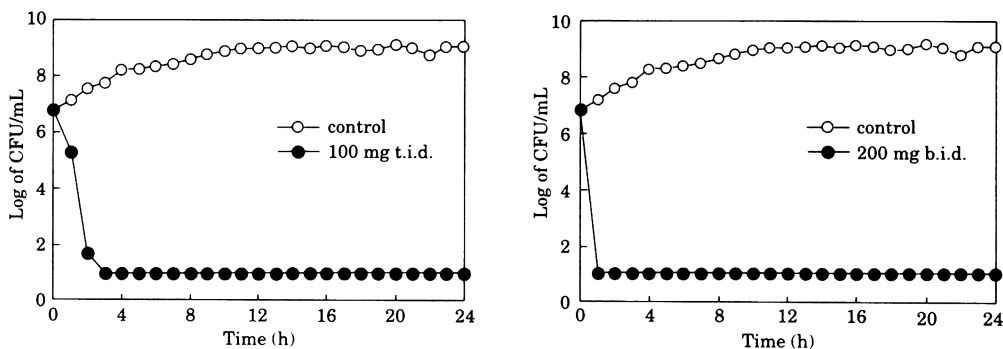


Fig. 5. Bactericidal activity of levofloxacin against *Haemophilus influenzae* 037734 in *in-vitro* simulation system model.

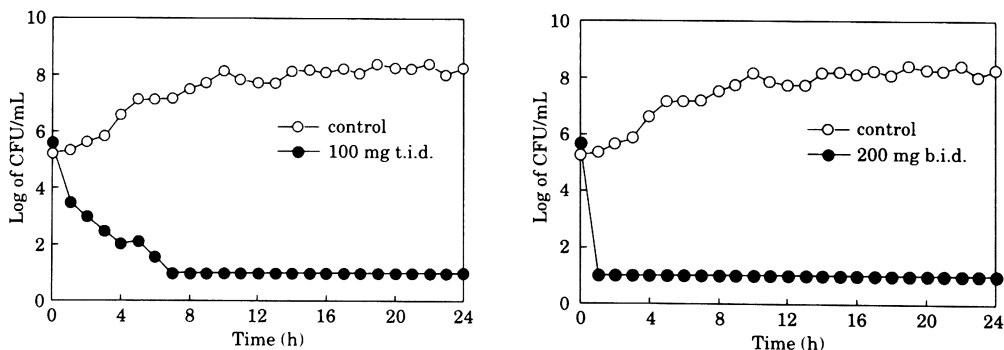


Fig. 6. Bactericidal activity of levofloxacin against *Moraxella catarrhalis* 033106 in *in-vitro* simulation system model.

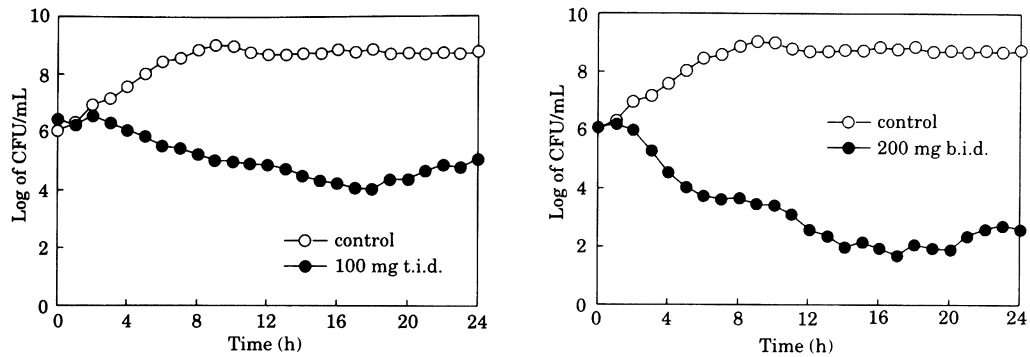


Fig. 7. Bactericidal activity of levofloxacin against *Moraxella catarrhalis* 033206 in *in-vitro* simulation system model.

殺菌され、その後の再増殖は認められなかった。

次に、*M. catarrhalis* 037206 に対し、薬剤作用時には培養開始時とほぼ同量の約 10^6 CFU/mL から一貫して緩やかに殺菌し、18 時間後に 1.14×10^4 CFU/mL まで減少したが以降再増殖し、24 時間後には 1.18×10^5 CFU/mL となり、静菌的な作用であった。200 mg b.i.d. シミュレーションモデルでは、殺菌作用は 100 mg t.i.d. モデルのそれより良好であり、17 時間後に 5.0×10^1 CFU/mL と培養開始時から 10^4 CFU/mL 以上の殺菌量を示した。その後再増殖し、24 時間後に 4.2×10^2 CFU/mL まで増殖したが、いずれのモデルにおいても 24 時間後の再増殖菌において、耐性化したコロニーは検出されなかった。

III. 考 察

主要呼吸器感染症原因菌に対する LVFX の有効性を明確にする目的で、血清中濃度シミュレーションモデルでの本剤の殺菌作用を検討した。今回使用した菌株はそれぞれの菌種において、LVFX の MIC 分布のピークにあたる代表的な MIC を示す株とピークの耐性側に分布する菌株をそれぞれ 1 株ずつ使用した。すなわち、1998 年に行われた第 4 回 LVFX サーベイランス⁶⁾において収集された *S. pneumoniae* (計 251 株) では、LVFX の MIC 値は $0.5 \mu\text{g/mL}$ 以下が 45.8%、 $1 \mu\text{g/mL}$ が 51.4%、 $2 \mu\text{g/mL}$ が 2.0%、4 および $8 \mu\text{g/mL}$ が 0.8% であり、251 株の 45% が penicillin 低感受性菌であった。また、*H. influenzae* (254 株) および *M. catarrhalis* (152 株) においては LVFX の MIC 値が $0.13 \mu\text{g/mL}$ 以下の分離株がそれぞれ 99.6 および 97.3% であり、LVFX は良好な感受性を保っていた。これら 2 菌種での ampicillin 耐性菌はそれぞれ 11.0% および 88.2% であった。以上のことより本実験では、*S. pneumoniae* 1 および $2 \mu\text{g/mL}$ 、*H. influenzae* 0.008 および $0.03 \mu\text{g/mL}$ 、および *M. catarrhalis* 0.03 および $2 \mu\text{g/mL}$ の MIC 値を示す株を使用した。

一般にキノロン系抗菌薬の効果は濃度に依存して発揮されるといわれており¹⁴⁻¹⁶⁾、AUC/MIC または AUIC とキノロン薬の殺菌効果との間には相関性があることが

in vitro および *in vivo* において報告されている。殺菌力の指標としては AAKC (area above killing curve) や初期殺菌能の指標として 99.9% 殺菌時間などが使用されている¹⁷⁾。そこで、これらのファーマコダイナミクスパラメータを今回のシミュレーションモデルにおいて算出し Table 2 に示した。これらのパラメータ間の相関をみると、AUC/MIC もしくは AUIC と AAKC との間の相関係数は 0.564 ないし 0.566 と低い傾向にあった。今回の検討では 24 時間目までの限定した時間内で実施し、この範囲内では接種菌量までの菌の再増殖がみられないため、AAKC₀₋₂₄ として算出したことが、この相関係数の低さに影響したと考えられた。逆に、Time above MIC とはよく相関しており、AAKC との相関係数は 0.931 と算出された。投与初期の数分間を除くと、MIC 値が $0.003 \mu\text{g/mL}$ 以下の 3 株ではほぼ 24 時間を通じて MIC 値以上の濃度を保持していることから、このような良好な相関が得られたと考えられる。また、初回薬剤投与による殺菌力すなわち 99.9% 殺菌時間が 24 時間後の殺菌量に影響している傾向があり、この事実は Corvaisier ら¹⁸⁾によっても報告されている。一方で、peak-MIC 比が CPFIX の殺菌力に影響するという報告もある¹⁹⁾。この報告では、MIC の約 10 倍の peak がマウス *S. pneumoniae* 感染モデルでの治療効果に寄与したとされているが、著者らもその考察の中でヒトでの 750 mg 経口投与時の C_{max} は約 $3 \sim 4 \mu\text{g/mL}$ であり、到達し得ない濃度であると述べている。また、国内では単回投与ではないため、複数回の peak が存在することになり、その観点からも peak-MIC 比での比較は今回は実施しなかった。

本実験結果では、LVFX の MIC 値が $2 \mu\text{g/mL}$ である *S. pneumoniae* 033990 に対して、200 mg b.i.d. モデルにおいて良好な殺菌作用を示していた。Schentag ら¹⁰⁾、Forrest ら²⁰⁾ および Madaras-Kelly ら¹⁵⁾ はキノロン薬の治療効果の指標として CPFIX では AUC/MIC が $100 \text{ SIT}^{-1} \cdot \text{h}$ ないし $125 \text{ SIT}^{-1} \cdot \text{h}$ 以上が必要と報告しており、これらの数値が他のキノロン薬にも外挿されている。しかし、これらはグラム陰性菌による重症感染症

Table 2. Pharmacodynamic parameters of levofloxacin in 100 mg t. i. d. and 200 mg b. i. d. models

Organism	Model	AUC ₀₋₂₄ ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	MIC ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	AUC/MIC ($\text{SIT}^{-1}\cdot\text{h}$)	Time above MIC (h)	AUC* ($\text{SIT}^{-1}\cdot\text{h}$)	AAKC ₀₋₂₄ ** $\Delta\log\text{cfu}\cdot\text{h}/\text{mL}$	Time to 99.9% killing (h)	Log of CFU/mL at 24 h
<i>S. pneumoniae</i> 033806	100 mg t. i. d.	20.69	1	20.69	7.30	9.23	95.32	4.90	3.53
	200 mg b. i. d.	35.23	1	35.23	18.02	30.23	97.92	2.75	<0.70
<i>S. pneumoniae</i> 033990	100 mg t. i. d.	20.69	1.4(2)	14.78(10.35)	1.60	1.70	55.63	11.8	4.83
	200 mg b. i. d.	35.23	1.4(2)	25.16(17.62)	12.07	16.55	93.45	4.90	<0.70
<i>H. influenzae</i> 033807	100 mg t. i. d.	20.69	0.008	2,586	23.99	2,586	123.51	<0.64	<1.0
	200 mg b. i. d.	35.23	0.008	4,404	24.00	4,404	123.50	<0.64	<1.0
<i>H. influenzae</i> 037734	100 mg t. i. d.	20.69	0.03	690	23.97	690	131.55	1.17	<1.0
	200 mg b. i. d.	35.23	0.03	1,174	23.98	1,174	137.10	<0.52	<1.0
<i>M. catarrhalis</i> 033106	100 mg t. i. d.	20.69	0.03	690	23.97	690	99.64	4.33	<1.0
	200 mg b. i. d.	35.23	0.03	1,174	23.98	1,174	110.54	<0.64	<1.0
<i>M. catarrhalis</i> 037206	100 mg t. i. d.	20.69	2	10.35	0.00	0.00	34.00	not achieved	5.07
	200 mg b. i. d.	35.23	2	17.62	3.89	4.61	68.64	11.10	2.62

*AUC during the time above MIC/MIC^{0.99}. **Area above the killing curve¹⁹⁾.

や慢性気管支炎での治療効果を期待して算出した値である。一方, LacyらはLVFXは*S. pneumoniae*に対し, AUC/MIC値が $30\text{SIT}^{-1}\cdot\text{h}$ 以上である場合に良好な殺菌効果を示し, 耐性菌の出現も認められず, 臨床効果とも一致したと報告している²³⁾。しかも, 同じ条件下でのCPFXモデルでは, 殺菌効果は不十分で耐性菌の出現が認められたことや, 前述のForrestらもOPC-17116では $75\text{SIT}^{-1}\cdot\text{h}$ 以上という数値を報告しており²¹⁾, AUC/MIC値は感染症の種類, キノロン薬の種類により相違があると考えられた。諸外国における投与法が単回高用量であることも, 数値の差となって現れているものと考えられ, AUC/MIC値と I_E (殺菌作用の指標, Intensity of antimicrobial effect)^{24,25)}との相関性は各キノロン薬に固有の値であってキノロン薬全般に適用できない²⁶⁾とする報告を支持するものである。われわれの結果では, *S. pneumoniae* 033990に対する200 mg b.i.d.モデルでのAUC/MICは $25.16\text{SIT}^{-1}\cdot\text{h}$ であり, 24時間後にやや再増殖が認められた*M. catarrhalis* 037206に対しては $17.62\text{SIT}^{-1}\cdot\text{h}$ であったことから, LVFXでは $20\sim 25\text{SIT}^{-1}\cdot\text{h}$ のAUC/MIC値で十分な効果が得られることが示唆された。今後, 他剤との比較を行うと共に*in vivo*での検討を実施し, LVFXでの臨床効果を予測できるファーマコダイナミクスパラメータをより明確にしたいと考えている。

なお, この論文の要旨は第46回日本化学療法学会東日本支部総会において発表し, 座長推薦を受けたものである。

文 献

- 1) 西岡きよ, 萩原央子, 大野 勲, 他: 呼吸器感染症起炎菌の動向とHaemophilus influenzae, Streptococcus pneumoniae, Moraxella catarrhalisの抗生物質感受性: 1994~1995年の検討. Jap. J. Antibiotics 50: 768~775, 1997
- 2) Seki H, Kasahara Y, Ohta K, et al.: Increasing prevalence of ampicillin-resistant, non-beta-lactamase-producing strains of Haemophilus influenzae in children in Japan. Chemother. 45: 15~21, 1999
- 3) Rikitomi N, Sow P S, Watanabe K, et al.: Rapid increase of pneumococcal resistance to β -lactam and other antibiotics in isolates from the respiratory tract (Nagasaki, Japan: 1975~1994). Microbiol. Immunol. 40: 899~905, 1996
- 4) Konno M and working group of penicillin-resistant Streptococcus pneumoniae: An epidemiological study of penicillin resistant Streptococcus pneumoniae in Japan. J. Jpn. Assoc. Infect. Dis. 68: 1338~1351, 1994
- 5) 西野武志, 田中真由美, 青野優子, 他: 合成化学療法剤Levofloxacinの*in vitro*および*in vivo*抗菌力. 日本化学療法学会雑誌 40 (S-3): 36~50, 1992
- 6) Yamaguchi K, Miyazaki S, Levofloxacin-surveillance group: Activities of levofloxacin and other

- antimicrobial agents against clinical isolates during 1998 in Japan. 21st International Congress of Chemotherapy Abst. No. 496, 1999
- 7) 渡邊信介, 二木芳人, 吉田耕一郎, 他: 肺炎球菌感染症の臨床的検討。日本化学療法学会雑誌 47: 23~29, 1999
 - 8) 松崎 薫, 小山英明, 千葉明子, 他: 各種新鮮臨床分離株に対するレボフロキサシンおよびその他抗菌薬の抗菌力に関する検討。Jpn. J. Antibiotics. 52: 571~584, 1999
 - 9) Costa T D, Derendorf H: AUIC—a general target for the optimization of dosing regimens of antibiotics? Ann. Pharmacother. 30: 1024~1028, 1996
 - 10) Schentag J J, Nix D E, Adelman M H: Mathematical examination of dual individualization principles (I): relationships between AUC above MIC and area under the inhibitory curve for cefmenoxime, ciprofloxacin, and tobramycin. DICP 25: 1050~1057, 1991
 - 11) 小林宏行, 志村政文: BAYo 9867 (ciprofloxacin) の臨床第一相試験。日本化学療法学会雑誌 33: 140~170, 1985
 - 12) Nakashima M, Uematsu T, Kosuge K, et al: Single- and multiple-dose pharmacokinetics of AM-1155, a new 6-fluoro-8-methoxy quinolone, in humans. Antimicrob. Agents Chemoter. 39: 2635~2640, 1995
 - 13) Davis R, Bryson H M: Levofloxacin a review of its antibacterial activity, pharmacokinetics and therapeutic efficacy. Drugs. 47: 677~700, 1994
 - 14) Craig W A: Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men. Clin. Infect. Dis. 26: 1~12, 1998
 - 15) Madaras-Kelly M J, Ostergaard B E, Hovde L B, et al.: Twenty-four area under the concentration-time curve/MIC ratio as a generic predictor of fluoroquinolone antimicrobial effect by using three strains of *Pseudomonas aeruginosa* and an in vitro pharmacodynamic model. Antimicrob. Agents Chemoter. 40: 627~632, 1996
 - 16) MacGowan A P, Boeker K E: Sequential antimicrobial therapy: pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations in sequential therapy. J. Infect. 37: 30~36, 1998
 - 17) 辻 明良, 菅野利恵, 山口恵三, 他: 薬剤濃度シミュレーションシステムを用いたMRSAと緑膿菌との混合培養における arbekacin の抗菌効果。Jpn. J. Antibiotics 47: 655~663, 1994
 - 18) Corvaisier S, Maire P H, Bouvier M Y, et al.: Comparisons between antimicrobial pharmacodynamic indices and bacterial killing as described by using the zhi model. Antimicrob. Agents Chemoter. 42: 1731~1737, 1998
 - 19) Sullivan M C, Cooper B W, Nightingale C H, et al.: Evaluation of the efficacy of ciprofloxacin against *Streptococcus pneumoniae* by using a mouse protection model. Antimicrob. Agents Chemoter. 37: 234~239, 1993
 - 20) Forrest A, Nix D E, Ballow C H, et al.: Pharmacodynamics of intravenous ciprofloxacin in seriously ill patients. Antimicrob. Agents Chemoter. 37: 1073~1081, 1993
 - 21) Forrest A, Amantea M, Collins D A, et al.: Pharmacodynamics (PDs) of oral OPC-17116 in patients (pts) with acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis. 33rd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Abst No.81, 1993
 - 22) Firsiv A A, Vostrov S, Lubenko I Y, et al.: Comparison of the AUC/MIC response plots of gemifloxacin and ciprofloxacin simulated in an in vitro model. 21st International Conference on Chemotherapy. Abst No. P 406, 1999
 - 23) Lacy M K, Lu W, Xu X, et al.: Pharmacodynamic comparisons of levofloxacin, ciprofloxacin, and ampicillin against *Streptococcus pneumoniae* in an in vitro model of infection. Antimicrob. Agents Chemoter. 43: 672~677, 1999
 - 24) Firsov A A, Vostrov S N, Shevchenko A A, et al.: MIC-based interspecies prediction of the antimicrobial effects of ciprofloxacin on bacteria of different susceptibilities in an in vitro dynamic model. Antimicrob. Agents Chemoter. 42: 2848~2852, 1998
 - 25) Firsov A A, Vostrov S N, Shevchenko A A, et al.: A new approach to in vitro comparisons of antibiotics in dynamic models: equivalent area under the curve/MIC breakpoints and against bacteria of similar susceptibilities. Antimicrob. Agents Chemoter. 42: 2841~2847, 1998
 - 26) Firsov A A, Lubenko I Y, Vostrov S N, et al.: The ratio of area under the curve above MIC (AUC_{eff}) to the MIC as a predictor of fluoroquinolone (FQ) antimicrobial effect (AME) in dynamic model. 21st International Conference on Chemotherapy. Abst No. P 86, 1999

Bactericidal activity of levofloxacin in *in-vitro* simulation system model

Mayumi Tanaka¹, Yoko Uchida¹, Kiyomi Yoshihara¹, Takaaki Akasaka¹,
Youichi Murakami¹, Kenichi Sato¹⁾ and Akiyoshi Tsuji²

¹ New Product Research Laboratories I, Daiichi Pharmaceutical Co. Ltd., 16-13 Kitakasai 1-chome, Edogawa-ku, Tokyo, Japan

² College of Health Professions, Toho University

The bactericidal activity of levofloxacin (LVFX) against major respiratory pathogens was compared by using two *in-vitro* pharmacodynamic (PD) models with dosing simulations of 100 mg every 6 h and 200 mg every 10 h for 24 h. LVFX showed bactericidal activity against two strains of *Streptococcus pneumoniae* with MIC of 1 and 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ in the model of 200 mg b.i.d. In contrast, LVFX showed bacteriostatic activity against *S. pneumoniae* with MIC 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ in the 100 mg t.i.d. model. The regrown *S. pneumoniae* after 24 h incubation was also susceptible to LVFX. Against 2 strains of *Haemophilus influenzae*, LVFX showed bactericidal activity in both the PD models. The MICs of *H. influenzae* used were 0.008 and 0.03 $\mu\text{g}/\text{mL}$. LVFX also showed bactericidal activity against LVFX-susceptible *Moraxella catarrhalis* (LVFX MIC: 0.03 $\mu\text{g}/\text{mL}$), but bacteriostatic activity was observed against a strain of *M. catarrhalis* (LVFX MIC: 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$). The bacteria remaining at 24 h after treatment with LVFX were also susceptible to the drug. From these PD data, it is suggested that the 20-25 $\text{SIT}^{-1} \cdot \text{h}$ of AUC/MIC of LVFX may be borderline for treating infections due to *S. pneumoniae*.