

## 【原著・基礎】

緑膿菌によるマウス全身感染モデルにおけるニューキノロン系抗菌薬  
pazufloxacin mesilate の pharmacokinetic/pharmacodynamic 解析福田 淑子<sup>1)</sup>・高畑 正裕<sup>1)</sup>・満山 順一<sup>1)</sup>・南 新三郎<sup>1)</sup>・戸塚 恭一<sup>2)</sup><sup>1)</sup>富山化学工業株式会社総合研究所\*<sup>2)</sup>東京女子医科大学感染対策科

(平成 15 年 10 月 23 日受付・平成 16 年 1 月 14 日受理)

Pazufloxacin mesilate (PZFX mesilate) は、ciprofloxacin (CPF) に比べ  $C_{max}$  は高く、 $T_{1/2}$  が短いという特性を有する新規注射用ニューキノロン薬である。今回、緑膿菌によるマウス全身感染モデルに対する PZFX mesilate の分割投与時、遅延投与時および高菌量感染時の治療効果を、CPF および ceftazidime (CAZ) と比較し、その生体内効果と関連する pharmacokinetic/pharmacodynamic parameter について検討し、以下の結果を得た。

1) 1, 2 および 4 回背部皮下投与時の PZFX mesilate の 50% effective dose ( $ED_{50}$  値) はそれぞれ 0.0991, 0.161 および 0.239 mg/mouse であり、分割投与により有意 ( $P < 0.05$ ) に上昇した。CPF の  $ED_{50}$  値も有意 ( $P < 0.05$ ) に上昇したが、CAZ の  $ED_{50}$  値は有意 ( $P < 0.05$ ) に減少した。

2) 分割投与時の  $ED_{50}$  値における血清中の PZFX mesilate および CPF の  $C_{max}/MIC$  は投与回数にかかわらず、それぞれ一定であった。また、各投与回数時における両薬剤の  $AUC_{0-24h}/MIC$  はそれぞれ類似した値を示した。CAZ の両パラメーターは、投与回数に応じて減少した。

3) 感染 7 時間後に治療を開始した場合、PZFX mesilate および CPF の  $ED_{50}$  値はそれぞれ 2.20 倍および 7.11 倍に、高菌量感染時の  $ED_{50}$  値はそれぞれ 35.3 倍および 53.6 倍に上昇し、その程度は PZFX mesilate に比べ CPF の方が大きかった。

**Key words:** pazufloxacin, PK/PD, animal model, systemic infection

近年、抗細菌剤を中心に、抗感染症薬の用法、用量を加味した治療効果を理論的に解析する手段として、生体内での薬物動態 (pharmacokinetics: PK) および薬物と標的との薬理作用 (pharmacodynamics: PD) に対する取り組みが盛んに行われ、その重要性が認識されている。Craig は、感染動物モデルにおける PK/PD を解析した結果、治療効果は  $\beta$ -ラクタム系抗菌薬では Time above MIC ( $T > MIC$ ) と、キノロン系抗菌薬では  $AUC/MIC$  と相関すること<sup>1)</sup>を報告している。

昨年、本邦で上市された新規注射用キノロン薬 pazufloxacin mesilate (PZFX mesilate) は、注射薬として汎用されている ciprofloxacin (CPF) と異なり、投与初期に高い血中濃度を示し、短い半減期で減衰するという薬物動態学的特徴 ( $500 \text{ mg}$ ,  $30 \text{ 分点滴静注時の } C_{max}$  は  $11.0 \mu\text{g/mL}$ ,  $T_{1/2}$  は  $1.88 \text{ 時間}$ ) を有している<sup>2)</sup>。

一般に、キノロン系抗菌薬の薬効は、作用濃度に依存して発揮されるといわれており、*in vitro* および *in vivo* において  $AUC_{0-24h}/MIC$  とキノロン系抗菌薬の殺菌効果との間には相関性があること<sup>1,3,4)</sup>、 $C_{max}/MIC$  がキノロン薬の殺菌力に影響することが報告されている<sup>5)</sup>。しかしながら、これまで、

本薬のように  $C_{max}$  が高く、 $T_{1/2}$  が短いという特徴的な体内動態を有する注射用キノロン薬について、PK パラメーターと治療効果に関する検討はなされていない。

そこで今回、PZFX mesilate の生体内効果規定因子について詳細な検討を行うために、緑膿菌によるマウス全身感染モデルを用い、PZFX mesilate の体内動態における特徴が感染治療効果におよぼす影響について検討を行った。

## I. 材料と方法

### 1. 使用菌株

使用菌株として、臨床分離の *Pseudomonas aeruginosa* S-406 を用いた。

### 2. 使用薬剤

PZFX mesilate は富山化学工業株式会社合成品を、ciprofloxacin (CPF; バイエル薬品) は市販錠剤からの抽出品を用いた。Ceftazidime (CAZ; グラクソ・スミスクライン) は市販品を用いた。

### 3. 抗菌力測定

日本化学療法学会の最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法<sup>6)</sup>に準じ、前培養用培地として Mueller-Hinton broth (MHB, Difco) を、感受性測定用培地として Mueller-

\*富山県富山市下奥井 2-4-1

Hinton agar (MHA, Difco) を用いた寒天平板希釈法で MIC を測定した。なお、薬剤の希釈系列は、1.2 倍希釈とし、接種菌量は  $10^5$  CFU/mL とした。

#### 4. 使用動物

ICR 系雄性マウス [4 週齢; 日本エスエルシー (株)] を使用した。なお、動物の飼育および本試験は、富山化学工業株式会社総合研究所内規定「実験動物の使用と管理に関する指針」に準拠して行った。

#### 5. マウス全身感染の惹起

37°C で一夜培養した MHA 平板上の *P. aeruginosa* S-406 の菌体を滅菌生理食塩液に懸濁し 0.5 McFarland の菌液を作製した。この菌液を 5.55% ムチン (Difco) で 10 倍に希釈し高菌量用接種菌液とし、滅菌生理食塩液で 1,000 倍に希釈後 5.55% ムチンで 10 倍に希釈したものを低菌量用接種菌液とした。各接種菌液 0.5 mL をそれぞれマウス腹腔内に接種し、感染を惹起した ( $5.0 \times 10^7$  CFU/mouse および  $2.9 \sim 5.1 \times 10^4$  CFU/mouse)。

#### 6. 全身感染マウスにおける各薬剤の体内動態

低菌量接種により感染を惹起したマウスに菌接種 1 時間後に PZFX mesilate, CPFX および CAZ を 10 mg/kg 背部皮下投与 (0.2 mL/mouse) し、投与 5, 15, 30, 60, 90, 120 分後に血液を採取した (n=5)。

採取した血液はセバクリーン A-5 (栄研器材) を用いて血清を分離した。血清は、等量のメタノールとともに混和後、遠心 ( $10,000 \times g$ , 4°C, 10 分) し、その上清を濃度測定用サンプルとした。

各薬剤の濃度測定は高速液体クロマトグラフィー (HPLC) を用いて行った。HPLC 装置として、L-6000 型もしくは L-6200 型ポンプ (HITACHI) および L-4000 型もしくは L-4200 型検出器 (HITACHI) を用い、分析カラムとして YMC-pack ODS-A (4.6 mm I.D. × 150 mm) を使用した。PZFX および CPFX の場合、移動相としてアセトニトリル:1 M クエン酸水素 2 ナトリウム (pH 3.5):10% メタンスルホン酸/10% トリエ

チルアミン:蒸留水=160:30:20:790 を用いた。CAZ の場合は、移動相として、アセトニトリル:1 M 酢酸:1 M 酢酸ナトリウム:蒸留水=60:5:20:915 を用いた。移動相の流速は 1.0 mL/min とし、検出波長はそれぞれ 330, 272 および 257 nm で測定した。

#### 7. 薬動学的解析

PZFX mesilate, CPFX および CAZ を 10 mg/kg 背部皮下投与後の血清中濃度から薬動学的パラメータを薬物動態解析ソフト WinNonlin Standard (Japanese Edition Ver. 1.5, Scientific Consulting Inc.) を用いてモデル非依存的解析により算出した。

#### 8. マウス全身感染モデルにおける各薬剤の治療効果

低菌量感染 1 時間後を 0 時間とし、PZFX mesilate, CPFX および CAZ を 1 (0 時間), 2 (0 および 2 時間) および 4 回 (0, 2, 4 および 6 時間) 背部皮下投与 (0.2 mL/mouse) した。コントロール群には滅菌生理食塩液を投与した。分割投与時の投与スケジュールを Fig. 1 に示す。

治療開始時間を遅延させた場合では、低菌量の菌液を接種 3 あるいは 7 時間後に PZFX mesilate および CPFX を 1 回背部皮下投与 (0.2 mL/mouse) した。

高菌量感染の場合、菌接種 1 時間後に PZFX mesilate および CPFX を 1 回背部皮下投与 (0.2 mL/mouse) した。

いずれの場合も 1 群 10 匹とし、治療効果は感染翌日から 7 日間マウスの生存匹数を観察し、7 日後の生存匹数から Probit 法により 1 日総投与量としての 50% effective dose (ED<sub>50</sub> 値) および 95% 信頼限界値を算出した。また、2 群間の有意差を有意水準 5% で検定した。ED<sub>50</sub> 値および 95% 信頼限界値の算出および 2 群間の有意差検定には Yukms II Ver.5 (ユックムス株式会社) を用いた。

## II. 結 果

### 1. 被験菌株に対する各薬剤の抗菌力

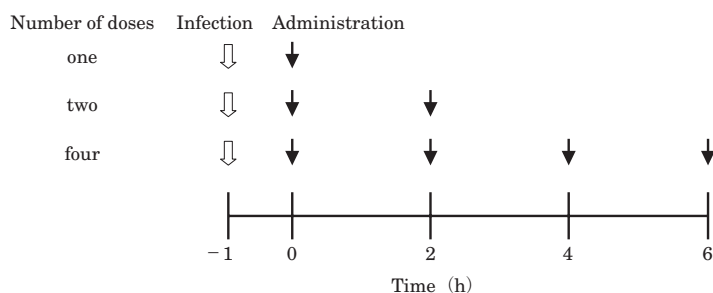


Fig. 1. Therapeutic schedule of pazufloxacin mesilate<sup>a)</sup>, ciprofloxacin, and ceftazidime administered in a single dose and divided doses.

Therapy: Subcutaneous administration starting 1 h after infection (2-h intervals)

Challenge dose:  $2.9 \times 10^4$  CFU/mouse

<sup>a)</sup>Equivalent to pazufloxacin

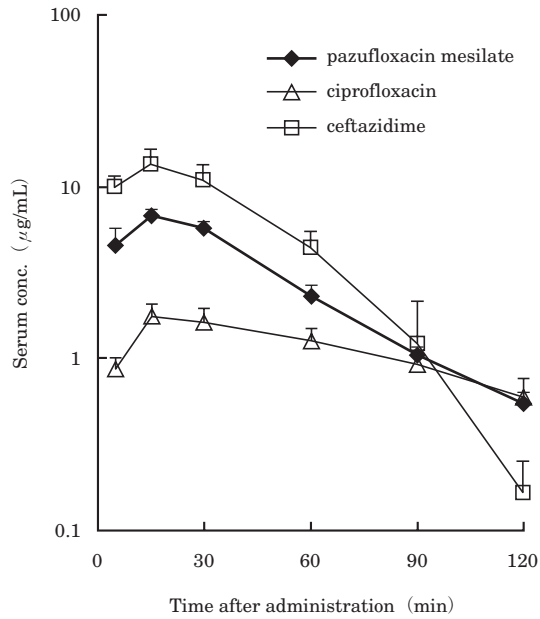


Fig. 2. Serum levels of pazufloxacin mesilate<sup>a)</sup>, ciprofloxacin, and ceftazidime after a single subcutaneous dose of 10 mg/kg in mice infected with *Pseudomonas aeruginosa* S-406.

Each point represents a mean + SD.

Challenge dose:  $4.0 \times 10^4$ – $5.1 \times 10^4$  CFU/mouse

<sup>a)</sup>Equivalent to pazufloxacin

1.2倍希釈系列の寒天平板希釈法で測定した *P. aeruginosa* S-406 に対する各薬剤の MIC は PZFX mesilate で  $0.252 \mu\text{g}/\text{mL}$ , CPFX で  $0.0775 \mu\text{g}/\text{mL}$  および CAZ で  $1.01 \mu\text{g}/\text{mL}$  であった。

## 2. 感染時における各種抗菌薬の体内動態

*P. aeruginosa* S-406 低菌量接種により全身感染を惹起したマウスに PZFX mesilate, CPFX および CAZ を

Table 1. Pharmacokinetic parameters of pazufloxacin mesilate, ciprofloxacin, and ceftazidime after a single subcutaneous dose in mice with experimental systemic infection with *Pseudomonas aeruginosa* S-406

Antibacterial agent	$C_{\max}$ ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	$T_{1/2}$ (h)	$AUC_{0-\infty}$ ( $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ )
Pazufloxacin mesilate	6.85 <sup>a)</sup>	0.44	6.34
Ciprofloxacin	1.75	1.04	3.23
Ceftazidime	13.2	0.25	11.0

10 mg/kg, n = 5

Challenge dose:  $4.0 \times 10^4$ – $5.1 \times 10^4$  CFU/mouse

<sup>a)</sup>Equivalent to pazufloxacin

10 mg/kg 背部皮下投与時の血清中濃度推移を Fig. 2 に、PK パラメーターを Table 1 に示す。

血清中の PZFX mesilate の  $C_{\max}$  は  $6.85 \mu\text{g}/\text{mL}$  であり、CPFX の 3.9 倍、CAZ の 0.52 倍、PZFX mesilate の  $AUC_{0-\infty}$  は  $6.34 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$  であり、CPFX の 2.0 倍、CAZ の 0.58 倍であった。血清における  $T_{1/2}$  は、PZFX で 0.44、CPFX で 1.04 および CAZ で 0.25 時間であった。

3. *P. aeruginosa* によるマウス全身感染モデルに対する治療効果

### 1) 分割投与時における治療効果

*P. aeruginosa* S-406 低菌量接種時のマウス全身感染に対する PZFX mesilate, CPFX および CAZ の  $ED_{50}$  値ならびに 95% 信頼限界値を Table 2 に示す。

PZFX mesilate の 1 回、2 回あるいは 4 回投与した時の  $ED_{50}$  値はそれぞれ 0.0991, 0.161 および  $0.239 \text{ mg}/\text{mouse}$  であり、分割投与により  $ED_{50}$  値は有意 ( $P < 0.05$ ) に上昇した。

CPFX を 1 回、2 回あるいは 4 回投与した時の  $ED_{50}$

Table 2. Therapeutic effects of pazufloxacin mesilate, ciprofloxacin, and ceftazidime on experimental systemic infection with *Pseudomonas aeruginosa* S-406 in mice

Antibacterial agent	Number of doses	$ED_{50}$ (mg/mouse)	95% confidence limit	$P < 0.05$
Pazufloxacin mesilate	once	0.0991 <sup>a)</sup>	(0.0698 – 0.122)	* *
	twice	0.161 <sup>a)</sup>	(0.131 – 0.195)	
	4 times	0.239 <sup>a)</sup>	(0.197 – 0.297)	
Ciprofloxacin	once	0.0364	(0.0236 – 0.0518)	* *
	twice	0.0615	(0.0435 – 0.0810)	
	4 time	0.140	(0.116 – 0.174)	
Ceftazidime	once	15.3	(14.0 – 16.7)	* *
	twice	6.89	(6.16 – 7.89)	
	4 times	2.47	(2.00 – 3.11)	

Therapy: Subcutaneous administration starting 1 h after infection (2-h intervals)

Challenge dose:  $2.9 \times 10^4$  CFU/mouse

$ED_{50}$ : 50% effective dose

$ED_{50}$ s were calculated by the Probit method

<sup>a)</sup>Equivalent to pazufloxacin

Table 3. Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters in serum at the ED<sub>50</sub> of pazufloxacin mesilate, ciprofloxacin and ceftazidime

Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameter <sup>a)</sup>	Antibacterial agent	Number of doses		
		one	two	four
C <sub>max</sub> /MIC	pazufloxacin mesilate	13.5	11.5	8.58
	ciprofloxacin	4.11	4.44	5.43
	ceftazidime	1,000	227	40.7
AUC <sub>0-24h</sub> /MIC	pazufloxacin mesilate	13.2	21.4	32.7
	ciprofloxacin	7.49	13.1	30.1
	ceftazidime	761	343	124
Time above MIC	pazufloxacin mesilate	2.0 h	3.8 h	6.8 h
	ciprofloxacin	2.5 h	4.6 h	8.8 h
	ceftazidime	3.0 h	4.5 h	7.4 h

<sup>a)</sup>Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters were calculated from serum concentrations on ED<sub>50</sub> of each antimicrobial agent.

Table 4. Effect of delayed treatment on the therapeutic effect of pazufloxacin mesilate and ciprofloxacin against experimental systemic infection with *Pseudomonas aeruginosa* S-406 in mice

Antibacterial agent	Start of treatment (h)	ED <sub>50</sub> (mg/mouse)	95% confidence limit	ED <sub>50</sub> (3h or 7h) / ED <sub>50</sub> (1h)	P < 0.05
Pazufloxacin mesilate	1	0.130 <sup>a)</sup>	(0.0998 - 0.165)		* * *
	3	0.146 <sup>a)</sup>	(0.112 - 0.184)	1.12	
	7	0.286 <sup>a)</sup>	(0.211 - 0.536)	2.20	
Ciprofloxacin	1	0.0349	(0.0232 - 0.0511)		* * *
	3	0.0799	(0.0620 - 0.0962)	2.29	
	7	0.248	(0.161 - 1.46)	7.11	

Therapy: Subcutaneous administration at 1, 3, or 7 h after infection

Challenge dose: 4.8 × 10<sup>4</sup> CFU/mouse

ED<sub>50</sub>: 50% effective dose

ED<sub>50</sub>s were calculated by the Probit method

<sup>a)</sup>Equivalent to pazufloxacin

値は、それぞれ 0.0364, 0.0615, および 0.140 mg/mouse であり、2 回投与時の ED<sub>50</sub> 値は単回投与時と有意な差はみられなかったが、単回投与および 2 回投与と 4 回投与では、ED<sub>50</sub> 値は PZFX mesilate の場合と同様に、分割投与により有意 (P < 0.05) に上昇した。

しかし、CAZ を 1 回、2 回あるいは 4 回投与した時の ED<sub>50</sub> 値は、それぞれ 15.3, 6.89 および 2.47 mg/mouse であり、PZFX mesilate および CPFX と異なり、分割投与により有意 (P < 0.05) に低下した。

各 ED<sub>50</sub> 値における血清中 PK/PD パラメーターを Table 3 に示す。PZFX mesilate および CPFX の C<sub>max</sub>/MIC はそれぞれ 8.58~13.5, 4.11~5.43 で、PZFX mesilate の値は CPFX の 1.6~3.3 倍であった。また、両薬剤の C<sub>max</sub>/MIC は、分割回数にかかわらず、ほぼ一定であった。また、投与回数を 1 回、2 回および 4 回とした時の両薬剤の AUC<sub>0-24h</sub>/MIC は、PZFX mesilate の場合は 13.2, 21.4 および 32.7, CPFX の場合は 7.49, 13.1 および 30.1 であり、投与回数に応じて増大したが、各投与回数における両薬剤の値は類似していた。一方、CAZ の両パラメーターは、投与回数に応じて減少した。また、いずれの薬剤の Time above MIC (T > MIC) も、

投与回数に応じて延長した。

## 2) 遅延投与時における治療効果

治療開始時間を遅延させた場合における PZFX mesilate および CPFX の治療効果を Table 4 に示す。感染 1, 3 あるいは 7 時間後に治療を開始した際の PZFX mesilate の ED<sub>50</sub> 値はそれぞれ 0.130, 0.146 および 0.286 mg/mouse であり、感染 1 時間後に治療を開始した場合に比べ、それぞれ 1.12 および 2.20 倍に有意 (P < 0.05) に上昇した。また、感染 1, 3 あるいは 7 時間後に治療を開始した際の CPFX の ED<sub>50</sub> 値はそれぞれ 0.0349, 0.0799 および 0.248 mg/mouse であり、感染 1 時間後治療開始に比べ、それぞれ 2.29 および 7.11 倍に有意 (P < 0.05) に上昇し、その上昇の程度は PZFX mesilate に比べ大きかった。

## 3) 高菌量感染時における治療効果

*P. aeruginosa* S-406 高菌量接種時のマウス全身感染に対する PZFX mesilate および CPFX の ED<sub>50</sub> 値ならびに 95% 信頼限界値を Table 5 に示す。

低菌量および高菌量感染時の PZFX mesilate の ED<sub>50</sub> 値は、それぞれ 0.0927 および 3.27 mg/mouse であり、高菌量感染により ED<sub>50</sub> 値は有意 (P < 0.05) に上昇し

Table 5. Effect of the challenge dose on the therapeutic effect of pazufloxacin mesilate and ciprofloxacin against experimental systemic infection with *Pseudomonas aeruginosa* S-406 in mice

Antibacterial agent	Inoculum size	ED <sub>50</sub> (mg/mouse)	95% confidence limit	ED <sub>50</sub> (high) / ED <sub>50</sub> (low)	P < 0.05
Pazufloxacin mesilate	low	0.0927 <sup>a)</sup>	(0.0666 - 0.119)	35.3	□ *
	high	3.27 <sup>a)</sup>	(2.76 - 4.06)		
Ciprofloxacin	low	0.0280	(0.0193 - 0.0409)	53.6	□ *
	high	1.50	(1.26 - 1.75)		

Therapy: Subcutaneous administration at 1 h after infection

Challenge dose: low  $2.9 \times 10^4$  CFU/mouse, or high  $5.0 \times 10^7$  CFU/mouse

ED<sub>50</sub>: 50% effective dose

ED<sub>50</sub>s were calculated by the Probit method

<sup>a)</sup>Equivalent to pazufloxacin

た。CPFV も高菌量感染によりその ED<sub>50</sub> 値は有意 (P<0.05) に上昇し、その程度は PZFX mesilate が 35.3 倍に対し、CPFV は 53.6 倍であった。

### III. 考 察

今回、われわれは、緑膿菌によるマウス全身感染モデルを作製し、新規ニューキノロン系注射薬である PZFX mesilate の頻回投与時、治療開始遅延時および高菌量感染時の治療効果を、同系統薬の CPFV および β-ラクタム系抗菌薬である CAZ と比較し、その生体内効果を規定する PK/PD パラメーターとの関係について検討を行った。

PZFX mesilate および CPFV の ED<sub>50</sub> 値は、投与回数に応じて増大し、CAZ では減少した。1, 2 および 4 回投与時 (2 時間間隔) の ED<sub>50</sub> 値における血清中の PZFX mesilate の C<sub>max</sub>/MIC は、それぞれ 13.5, 11.5 および 8.58, CPFV の C<sub>max</sub>/MIC はそれぞれ 4.11, 4.44 および 5.43 であり、各薬剤の C<sub>max</sub>/MIC は分割投与回数にかかわらずほぼ一定であった。西野ら<sup>7)</sup>も全身感染マウスモデルを用いた単回投与時と分割投与時の治療効果の比較において、PZFX mesilate の治療効果は、感染菌種にかかわらず、分割投与により低下すること、さらに治療効果が C<sub>max</sub> に依存することを報告している。今回の検討においても、同様の結果が得られており、さらに生体内効果を規定する薬剤固有の C<sub>max</sub>/MIC があることが示唆された。

一方、1, 2 および 4 回投与時 (2 時間間隔) の ED<sub>50</sub> 値における血清中の PZFX mesilate および CPFV の AUC<sub>0-24h</sub>/MIC は、PZFX mesilate の場合、それぞれ 13.2, 21.4 および 32.7, CPFV の場合、7.49, 13.1 および 30.1 であり、各投与回数における両薬剤の AUC<sub>0-24h</sub>/MIC は類似した値を示した。この結果より、体内動態の特性の異なるニューキノロン系薬剤の薬効を同じ条件下で比較および推測する普遍的なパラメーターとしては、AUC<sub>0-24h</sub>/MIC が適していると考えられた。AUC<sub>0-24h</sub>/MIC がニューキノロン系抗菌薬の薬効に関与するもっとも重要な予測因子であることが動物実験において示唆

されており<sup>1,8)</sup>、今回の結果は、これらの報告を支持するものであった。

しかし、感染 7 時間後に治療を開始した場合、PZFX mesilate および CPFV の ED<sub>50</sub> 値は、感染 1 時間後に治療を開始した場合に比べ、それぞれ 2.20 倍および 7.11 倍に、高菌量感染時の ED<sub>50</sub> 値は、低菌量感染時に比べ、それぞれ 35.3 倍および 53.6 倍に上昇し、その上昇の程度は、いずれの場合も、PZFX mesilate に比べ CPFV の方が大きかった。感染マウスにおいて PZFX mesilate は CPFV に比べ C<sub>max</sub> が約 4 倍高いが、この PZFX mesilate の体内動態の特性が治療効果に反映した可能性が考えられ、病態のモデルによって、治療効果に対する C<sub>max</sub> の関与が大きくなることが示唆された。

Wright らは、ニューキノロン系抗菌薬の PK/PD パラメーターは、病原体あるいは薬剤特異的であることを示唆しており<sup>9)</sup>、今回の検討においても、病態モデルによって CPFV の治療効果は PZFX mesilate に比べ影響を受けやすいという結果が得られたことから、ニューキノロン薬の治療効果を規定する PK/PD パラメーターは、病原体、病態モデル、治療スケジュールなどにより影響を受けると考えられた。また、PZFX mesilate は ED<sub>50</sub> 値での腹水中の生菌数を CPFV に比べ短時間で殺菌していた (データ未提示) が、生存率を指標とした治療効果という点では、両薬剤とも 50% の生存率であり、その殺菌性の違いは反映されていなかった。すなわち、今回用いた生存率を指標とした全身感染モデルは、菌の消失、症状の改善など薬剤の質的な薬効の解析という点では問題が残るものであり、今後は異なるモデルでの検討および PK/PD 解析が必要と考えられた。

CAZ では、ED<sub>50</sub> 値における C<sub>max</sub>/MIC および AUC<sub>0-24h</sub>/MIC は、いずれも分割投与により減少していることから、その治療効果と両パラメーターとの明確な関係は認められなかった。また、今回の検討では、CAZ の ED<sub>50</sub> 値における T>MIC は、分割投与により 1.5 および 2.5 倍に延長した。分割投与による T>MIC の変動は、PZFX mesilate では 1.9 および 3.4 倍、CPFV では 1.8 および

3.5倍であり、これら2薬剤に比べるとCAZの治療効果は $T > MIC$ に依存する傾向は認められたものの、その治療効果は必ずしも $T > MIC$ と相関していなかった。一般に、 $\beta$ -ラクタム薬の生体内効果は、 $T > MIC$ によって規定されることが報告されている<sup>1,10-13)</sup>が、今回のように感染後1日以内に治療が終了し、感染7日後の生存率より $ED_{50}$ 値を算出する試験系では、投与終了時に消失しきれなかった菌がマウスの生存率に影響を与えたため、治療効果と $T > MIC$ 間で明確な関係を示さなかったと考えられた。

以上、今回用いた緑膿菌によるマウス全身感染モデルでは、注射用ニューキノロン系抗菌薬の生体内効果は、 $AUC_{0-24h}/MIC$ または $C_{max}/MIC$ を指標に推定され、治療開始遅延時あるいは高菌量感染時など、病態によっては、 $C_{max}/MIC$ が効果に、より反映することが示唆された。また、 $\beta$ -ラクタム薬であるCAZの治療効果は、 $C_{max}/MIC$ および $AUC_{0-24h}/MIC$ 以外のパラメーターで規定され、ニューキノロン系抗菌薬とは異なるものであった。

#### 文 献

- 1) Craig W A: Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men. *Clin Infect Dis* 26: 1~12, 1998
- 2) 中島光好, 梅村和男, 小菅和仁, 他: Pazufloxacin 注射薬の臨床第I相試験。日化療会誌 47 (S-1): 141~175, 1999
- 3) Madras-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 Chemother* 40: 627~632, 1996
- 4) MacGowan A P, Boeker K E: Sequential antimicrobial therapy: pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations in sequential therapy. *J Infect Dis* 37: 30~36, 1998
- 5) 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 Chemother* 37: 234~239, 1993
- 6) 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法再改訂について。Chemotherapy 29: 76~79, 1981
- 7) 西野武志, 池田 靖, 大槻雅子, 他: Pazufloxacin 注射薬の *in vitro* および *in vivo* 抗菌力。日化療会誌 47 (S-1): 25~36, 1999
- 8) Leggett J E, Evert S, Fantin B, et al.: Comparative dose-effect relations at several dosing intervals for beta-lactam, aminoglycoside and quinolone antibiotics against gram-negative bacilli in murine thigh-infection and pneumonitis models. *Scand J Infect Dis* 74: 179~184, 1991
- 9) Wright D H, Brown G H, Peterson M L, et al.: Application of fluoroquinolone pharmacodynamics. *J Antimicrob Chemother* 46: 669~683, 2000
- 10) Craig W A: Interrelationship between pharmacokinetics and pharmacodynamics in determining dosage regimens for broad-spectrum cephalosporins. *Diagn Microbiol Infect Dis* 22: 89~96, 1995
- 11) Vogelman B, Gudmundsson S, Leggett J, et al.: Correlation of antimicrobial pharmacokinetic parameters with therapeutic efficacy in an animal model. *J Infect Dis*: 158: 831~847, 1988
- 12) Leggett J E, Fantin B, Ebert S, et al.: Comparative antibiotic dose-effect relations at several dosing intervals in murine pneumonitis and thigh infection models. *J Infect Dis*: 159: 281~292, 1989
- 13) Fimodt-Moller N, Bentzon M W, Thomsen V F: Experimental infection with *Streptococcus pneumoniae* in mice: correlation of *in vitro* activity and pharmacokinetic parameters *in vivo* effect for 14 cephalosporins. *J Infect Dis* 154: 511~517, 1986

## Pharmacokinetic/pharmacodynamic assessment of pazufloxacin mesilate in a systemic infection with *Pseudomonas aeruginosa* in mice

Yoshiko Fukuda<sup>1)</sup>, Masahiro Takahata<sup>1)</sup>, Junichi Mitsuyama<sup>1)</sup>,  
Shinzaburo Minami<sup>1)</sup> and Kyoichi Totsuka<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>Research Laboratories, Toyama Chemical Co. Ltd., 2-4-1 Shimookui, Toyama, Japan

<sup>2)</sup>Department of Infectious Diseases, Tokyo Women's Medical University

The therapeutic effect of pazufloxacin mesilate (PZFX mesilate), a new parenteral quinolone, against systemic infection with *Pseudomonas aeruginosa* S-406 in mice was evaluated and compared with that of ciprofloxacin (CPFX) and ceftazidime (CAZ).

1. The 50% effective dose (ED<sub>50</sub>) of PZFX mesilate administered in a single dose and divided into 2 doses, and 4 doses, was 0.0991, 0.161, and 0.239 mg/mouse, respectively. The ED<sub>50</sub> of PZFX mesilate and CPFX was significantly increased by divided administration (P<0.05), but that of CAZ decreased significantly (P<0.05).

2. Whether given in a single or divided dose, the C<sub>max</sub>/MIC ratios in serum at the ED<sub>50</sub>s were the same for each fluoroquinolone. The AUC<sub>0-24h</sub>/MIC ratios of PZFX mesilate were similar to those of CPFX in each dosing regimen.

3. The ED<sub>50</sub> of PZFX mesilate and CPFX administered 7-hours post-infection was 2.20 times and 7.11 times, respectively, higher than at 1-hour post-infection. With the high inoculum size, ED<sub>50</sub> values of PZFX mesilate and CPFX were 35.3 times and 53.6 times, respectively, higher than with the low inoculum size. The ED<sub>50</sub> values of CPFX were more influenced than those of PZFX mesilate with both delayed treatment and high inoculum size.