

## 【原著・基礎】

*Pseudomonas aeruginosa* および MRSA に対する *in vitro* dynamic model  
における pazufloxacin の殺菌効果

山城 芳子・高畑 正裕・南 新三郎

富山化学工業株式会社総合研究所\*

(平成 14 年 2 月 7 日受付・平成 14 年 3 月 14 日受理)

Pazufloxacin 注射薬 [pazufloxacin (PZFX) mesilate] 0.5 g を 0.5 時間点滴静注した時のヒト血中濃度を再現したシミュレーションモデルを用い、imipenem/cilastatin (IPM/CS) 耐性 (IPM/CS MIC: 25  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , IPM 換算) の *Pseudomonas aeruginosa* および methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) に対する殺菌効果と菌の耐性化、ならびに postantibiotic effect (PAE) を、ceftazidime (CAZ, 1 g/1 h d.i.), IPM/CS (0.5 g/0.5 h d.i.), または vancomycin (VCM, 0.5 g/1 h d.i.) および arbekacin (ABK, 0.1 g/1 h d.i.) を点滴静注した場合と比較した。PZFX および CAZ 感受性 (PZFX MIC: 0.39  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , CAZ MIC: 3.13  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , IPM/CS MIC: 25  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) の *P. aeruginosa* S-1410 の場合、PZFX 注射薬投与モデルの短時間殺菌効果は CAZ や IPM/CS に比べて強く、PZFX の感受性が低下した *P. aeruginosa* S-1502 (PZFX MIC: 3.13  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , CAZ MIC: 3.13  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , IPM/CS MIC: 25  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) の場合も短時間殺菌効果は PZFX 注射薬投与モデルがもっとも優れていた。MRSA F-2341 (PZFX MIC: 0.2  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , VCM MIC: 1.56  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , ABK MIC: 1.56  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) の場合、PZFX 注射薬投与モデルの短時間殺菌効果は VCM や ABK よりも強かった。なお、いずれの場合も、薬剤作用後、用いた菌の感受性に変化は認められなかった。また、PZFX 注射薬投与モデルにおける 0.5 時間作用時の postantibiotic effect (PAE) は *P. aeruginosa* S-1410 で 5.2 以上、*P. aeruginosa* S-1502 で 0.7 h, MRSA F-2341 の場合、0.8 h であった。

**Key words:** pazufloxacin, 薬力学モデル

注射用のニューキノロン系抗菌薬である pazufloxacin 注射薬 [pazufloxacin (PZFX) mesilate] はヒトに点滴静注した場合、高い最高血中濃度を示す<sup>1)</sup>。また、著者らはさきに PZFX は高濃度短時間作用時に強い殺菌効果を示すことを報告した<sup>2)</sup>。*Pseudomonas aeruginosa* と *Staphylococcus aureus* は各種感染症からの分離頻度が高く<sup>3)</sup>、特に methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) や、imipenem/cilastatin (IPM/CS) をはじめ多くの抗菌薬に耐性を示す *P. aeruginosa* は難治性感染症の起因菌であり、その抗菌化学療法は臨床で大きな課題となっている<sup>4-6)</sup>。生体内に投与された薬剤は、その薬剤固有の薬動学的パラメーターにしたがった濃度推移を示すことから、薬力学モデルにおける殺菌作用などの検討成績は、臨床での有効性を予測する上できわめて重要である。そこで今回、ヒトに点滴静注した場合、高い最高血中濃度を示すことが特長の PZFX 注射薬について、点滴静注時の血中濃度にシミュレートした薬力学モデルにおける MRSA ならびに IPM/CS 耐性 *P. aeruginosa* に対する殺菌効果を検討し、他系統の注射用抗生物質の場合と比較した。

## I. 材料と方法

### 1. 使用薬剤

PZFX 注射薬投与モデルでの殺菌効果、MIC の測定および薬剤濃度測定時の検量線作成には、富山化学工業株式会社総合研究所にて合成した PZFX を使用した。対照薬剤として市販の ceftazidime (CAZ, 日本グラクソ)、imipenem/cilastatin (IPM/CS, 萬有製薬)、vancomycin (VCM, 塩野義製薬) および arbekacin (ABK, 明治製薬) を用いた。なお、いずれの薬剤も力価の明かなものを使用した。

### 2. 使用菌株

臨床分離の *P. aeruginosa* S-1410, *P. aeruginosa* S-1502 および MRSA F-2341 を用いた。10% グリセリン中で  $-20^{\circ}\text{C}$  下に保存してある菌株を、Heart infusion agar (HIA, 栄研) 平板に分離して使用した。なお、日本化学療法学会標準法<sup>7)</sup>に準じて寒天平板希釈法で測定した MIC ( $10^6\text{CFU}/\text{mL}$ ) は *P. aeruginosa* S-1410 では PZFX 0.39  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , CAZ 3.13  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , IPM/CS 25  $\mu\text{g}/\text{mL}$  (IPM 換算: 以下同じ), S-1502 では PZFX 3.13  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , CAZ 3.13  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , IPM/CS 25  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , MRSA F-2341 に対しては PZFX 0.2  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , VCM 1.56  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , ABK 1.56  $\mu\text{g}/\text{mL}$  であった。

### 3. シミュレーションモデルにおける薬剤濃度の測

\*富山県富山市下奥井 2-4-1

### 定と殺菌効果の検討

Murakawa らの方法<sup>8)</sup>にしたがって2-コンパートメントモデルを応用したシミュレーションモデルを作製し、各薬剤の殺菌効果を検討した。各モデルの作製には、ヒト第I相臨床試験<sup>1,9-12)</sup>の結果から算出された薬動学的パラメーターを使用した。なお、PZFX注射薬、IPM/CSでは0.5 g/0.5 h点滴静注時、VCMでは0.5 g/1 h点滴静注時、CAZでは1 g/1 h点滴静注時、ABKでは0.1 g/1 h点滴静注時の薬動学的パラメーターを用いた。

Mueller Hinton broth (MHB, Difco) を用い、薬剤添加の1.5時間前に $10^4 \sim 10^5$  CFU/mLとなるように菌液を接種し、攪拌培養を行った。用いたモデルは系外に培地が排泄される希釈モデルであり、排泄された培地を経時的に採取して薬物濃度ならびに菌数を測定した。

各モデルにおける薬剤濃度は bioassay 法で測定した。検定菌として PZFX 注射薬投与モデル (PZFX 濃度を測定)<sup>13)</sup>では *Escherichia coli* Kp を、CAZ<sup>9)</sup>では *Proteus mirabilis* ATCC 21100 を、IPM/CS<sup>10)</sup>、VCM<sup>11)</sup>および ABK<sup>14)</sup>では *Bacillus subtilis* ATCC 6633 を用い、検量線の作成には MHB を用いた。なお、各被験薬の検出下限値は、PZFX と IPM/CS では  $0.078 \mu\text{g/mL}$ 、CAZ は  $0.78 \mu\text{g/mL}$ 、VCM は  $1.56 \mu\text{g/mL}$ 、ABK は  $3.13 \mu\text{g/mL}$  であった。

殺菌効果の検討では採取した培養液を滅菌した生理食塩水で適宜希釈し、HIA 平板に塗布してコロニー数を測定し、系外に排泄される菌数を補正<sup>8)</sup>して生菌数を算出した。なお、生菌数の検出限界は実測値で  $10 \text{ CFU/mL}$  であった。

#### 4. シミュレーションモデルにおける菌の耐性化

各シミュレーションモデルにおける24時間後の培養液より得られたコロニーを無作為に80個抽出し、*P. aeruginosa* では PZFX, CAZ, IPM/CS に対する MIC を、MRSA では PZFX, VCM, ABK に対する MIC を日本化学療法学会標準法に準じて寒天平板希釈法<sup>8)</sup>で測定した。また、薬剤を作用させない24時間培養液より得られたコロニーを無作為に40個抽出し、同様に MIC の測定を行い比較した。

#### 5. シミュレーションモデルにおける postantibiotic effect (PAE)

各モデルにおいて0.5, 1, 2, 4, 6時間後に系外に排出された培地を採取し、 $0.2 \mu\text{m}$  メンブレンフィルター (東洋濾紙) を用いて濾過した。滅菌した生理食塩水で3回洗浄して薬剤を除去した後、MHB に再浮遊させ  $37^\circ\text{C}$  で静置培養し、経時的に菌数を測定した。

PAE を以下の式により求めた。

$$\text{PAE (h)} = T - C$$

T: 薬剤除去直後の生菌数より  $1 \log \text{CFU/mL}$  増殖するのに要した時間 (h)

C: 同様に処理した薬剤無作用の菌が  $1 \log \text{CFU/mL}$  増殖するのに要した時間 (h)

## II. 結 果

### 1. シミュレーションモデルにおける薬剤濃度推移および殺菌効果

各菌株を用いて検討した各薬剤投与時の血中濃度推移を Fig. 1 に示す。いずれにおいても薬剤は実際の血中濃度推移にほぼ等しい値で推移した。

*P. aeruginosa* S-1410 (PZFX MIC:  $0.39 \mu\text{g/mL}$ , CAZ MIC:  $3.13 \mu\text{g/mL}$ , IPM/CS MIC:  $25 \mu\text{g/mL}$ ) に対する殺菌効果を Fig. 2 に示す。PZFX 注射薬では、3薬剤のなかでもっとも強い短時間殺菌効果が認められ、点滴静注終了時となる0.5時間後には  $10^{2.3} \text{CFU/mL}$  に菌数は減少し、2~8時間では検出限界以下まで殺菌された。CAZ では、4時間後まで緩やかな菌の減少がみられ、 $10^{4.2} \text{CFU/mL}$  まで低下したが、5時間後から緩やかな菌数の増加がみられて、10時間後では点滴開始時と同程度 ( $10^{6.2} \text{CFU/mL}$ ) の菌が検出された。IPM/CS では、4時間後まで緩やかな菌数の減少が認められ、4時間後の菌数は  $10^{4.7} \text{CFU/mL}$  に低下した。5時間後からは速やかな菌の再増殖が認められ、6時間後にはすでに点滴開始時と同程度の菌が検出された。

*P. aeruginosa* S-1502 (PZFX MIC:  $3.13 \mu\text{g/mL}$ , CAZ MIC:  $3.13 \mu\text{g/mL}$ , IPM/CS MIC:  $25 \mu\text{g/mL}$ ) における殺菌効果を Fig. 3 に示す。PZFX 注射薬の短時間殺菌効果はもっとも優れており、点滴終了時となる0.5時間後に  $10^{4.3} \text{CFU/mL}$  に、2時間後には  $10^{3.5} \text{CFU/mL}$  に菌数は減少した。その後菌数は緩やかに増加し、10時間後の菌数は点滴開始時とほぼ同程度 ( $10^{5.6} \text{CFU/mL}$ ) であった。CAZ では、点滴終了の1時間後となる2時間後から菌数の減少がみられ、5時間後に  $10^{3.8} \text{CFU/mL}$  に菌数は減少したが、9時間後には点滴開始時と同程度の菌が検出された。IPM/CS では1時間後から緩やかな菌数の減少が認められ、3時間後の菌数は  $10^{4.8} \text{CFU/mL}$  に減少した。その後、菌の再増殖が認められ、6時間後には点滴開始時と同程度の菌が検出された。

MRSA F-2341 (PZFX MIC:  $0.2 \mu\text{g/mL}$ , VCM MIC:  $1.56 \mu\text{g/mL}$ , ABK MIC:  $1.56 \mu\text{g/mL}$ ) に対するシミュレーションモデルでの殺菌効果を Fig. 4 に示す。PZFX 注射薬では点滴終了時となる0.5時間後の菌数は  $10^{4.4} \text{CFU/mL}$  に、2時間後にはさらに  $10^{2.5} \text{CFU/mL}$  にまで低下し、3~5時間までは菌が検出されなかった。6時間後に  $10^{4.3} \text{CFU/mL}$  の菌が認められたが、その後の菌数の増加は緩やかで、10時間後の菌数は点滴開始時と同程度であった。VCM 0.5 g/1 h 点滴静注モデルでは、3時間後から菌数は緩やかに減少し、6時間後には  $10^{3.8} \text{CFU/mL}$  に低下した。7時間後からは再増殖がみられたが、その再増殖は緩やかであった。ABK 0.1 g/1 h 点滴静注モデルでは、2時間後から菌数の減少がみられ、

3時間後には $10^{30}$ CFU/mLに低下した。4時間後には明らかな菌の再増殖が認められたが、その後の菌数の増加は緩やかで、10時間後の菌数は点滴開始時と同程度( $10^{39}$ CFU/mL)であった。

## 2. シミュレーションモデルにおける菌の耐性化

シミュレーションモデルの80コロニーおよびコントロールの24時間培養液より得られた40コロニーの各薬剤に対する感受性を、それぞれすべてのコロニーを発育阻止する濃度(MIC<sub>100</sub>)でTable 1に示す。いずれの場合も薬剤作用前後でMICの変化は認められなかった。

## 3. シミュレーションモデルにおけるPAE

*P. aeruginosa* S-1410でのPAEをFig. 5に示す。PZFX注射薬点滴静注モデルでは、0.5および1時間作用後に薬剤を除去した場合、5.2h以上のPAEが認められた。2~6時間までは菌が検出不能となったためPAEを算出できなかった。CAZの場合、PAEは認められなかった。IPM/CSでは、0.5、1および2時間作用

時のPAEはそれぞれ1.4h、1.7h、2.6hで、作用時間の長さと共にPAEも長くなった。4時間作用時ではPAEが認められなかった。

*P. aeruginosa* S-1502におけるPAEをFig. 6に示す。PZFX注射薬モデルでは、点滴静注終了時の0.5時間後に薬剤を除去した場合には0.7h、2時間作用時にもっとも長い1.4hのPAEが認められた。CAZの場合PAEは認められなかった。IPM/CSでは、点滴静注終了時の0.5時間後に薬剤を除去した場合には1.3h、1時間作用時にはもっとも長い2.6h、2時間作用では2.0hのPAEがみられた。

MRSA F-2341での、PAEをFig. 7に示す。PZFX注射薬では、点滴静注終了時となる0.5時間後に薬剤を除去した場合には0.8h、1時間作用時にもっとも長い1.3h、2時間作用では1.1hのPAEが認められた。しかし、4および6時間作用ではPAEが認められなかった。VCM点滴静注モデルでは、0.5時間後に薬剤を除

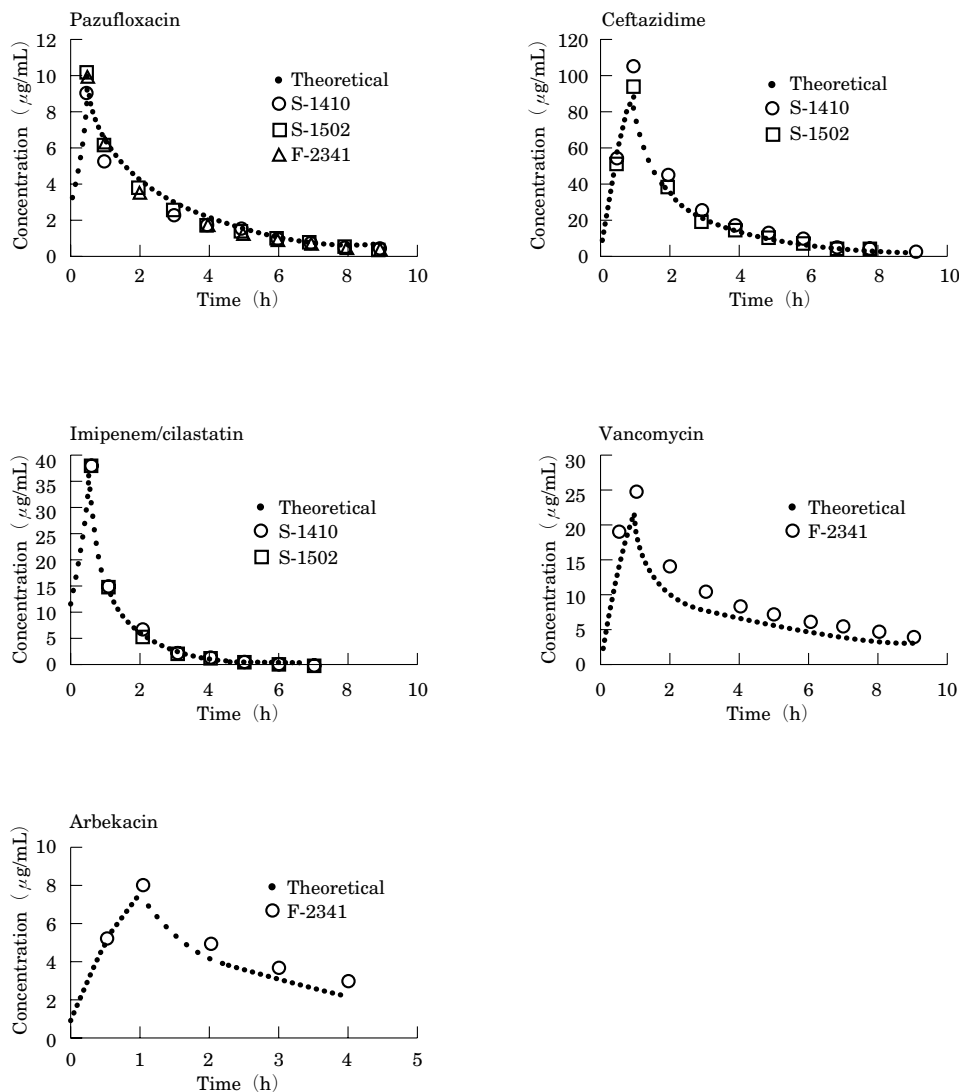


Fig. 1. Drug concentration in the simulation model.

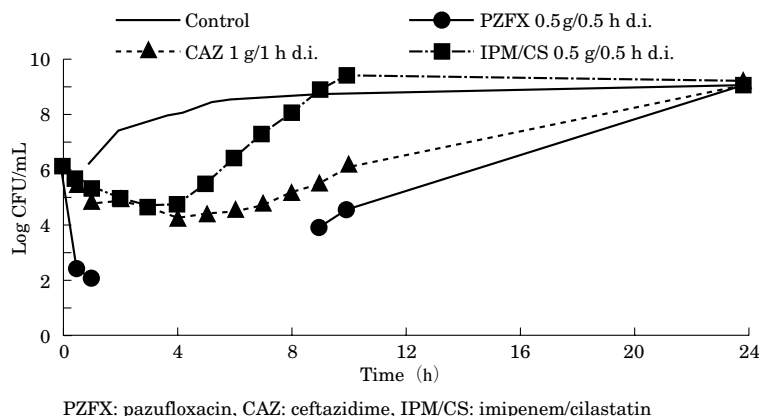


Fig. 2. Bactericidal activity of pazufloxacin, ceftazidime and imipenem/cilastatin against imipenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* S-1410 in the simulation model.

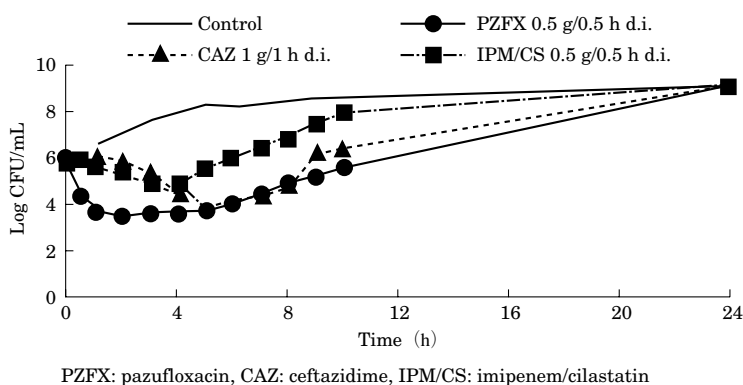


Fig. 3. Bactericidal activity of pazufloxacin, ceftazidime and imipenem/cilastatin against imipenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* S-1502 in the simulation model.

去した場合には PAE が認められなかったが、点滴終了時の 1 時間後に薬剤を除去した場合には 0.3 h、4 時間作用では 1.9 h と、作用時間が長くなるほど PAE は長くなった。ABK では 0.5 時間作用で 1.2 h、1 もしくは 2 時間作用では 2.2 h の PAE が認められた。

### III. 考 察

PZFX 注射薬 0.5 g を 0.5 時間点滴静注した時のヒト血中濃度を再現したシミュレーションモデルを作製し、IPM/CS 耐性の *P. aeruginosa* 2 株と MRSA 1 株に対する殺菌効果を、他系統の抗菌薬を点滴静注した場合と比較した。

*P. aeruginosa* では対照薬として CAZ (1 g/1 h) および IPM/CS (0.5 g/0.5 h) を用いたが、2 株共に PZFX 注射薬投与モデルではもっとも優れた短時間殺菌効果が認められた。特に、PZFX の MIC が  $0.39 \mu\text{g}/\text{mL}$  の *P. aeruginosa* S-1410 株では、点滴終了時の 0.5 時間後の菌数は  $10^{2.3}\text{CFU}/\text{mL}$  に減少し、優れた殺菌効果を示すと共に、2~8 時間まで菌が検出されず、強い増殖抑制効果も認められた。PZFX の MIC が  $3.13 \mu\text{g}/\text{mL}$  の *P. aeruginosa* S-1502 株の場合、短時間殺菌効果は感受性株に比べると劣っていたが、作用 0.5 h で  $10^{4.3}\text{CFU}/$

mL に生菌数は減少した。この結果は PZFX 注射薬の抗菌活性本体である PZFX がグラム陰性菌に対して濃度に依存した短時間殺菌効果を示す<sup>2)</sup>ことを反映したものである。

MRSA での短時間殺菌効果は PZFX 注射薬投与モデルがもっとも優れていた。しかし、MRSA に対する PZFX の MIC が *P. aeruginosa* よりも優れていたにもかかわらず、短時間殺菌効果は *P. aeruginosa* の場合より弱かった。*P. aeruginosa* に比べ MRSA での短時間殺菌効果が弱いという点は、さきに報告した一定濃度の薬剤を作用させた場合<sup>2)</sup>においても認められている。また、SPFX においても報告<sup>15)</sup>されているように、MRSA ではいずれの薬剤においても、MIC を上回る薬剤濃度の存在下で菌の再増殖がみられた。

PZFX 注射薬投与モデルではその高い血清中濃度を反映して試験薬剤中もっとも優れた短時間殺菌効果が認められたのに対し、 $\beta$ -ラクタム系抗生物質である CAZ では、点滴終了時に MIC の 25 倍以上の薬剤が存在していたにもかかわらず、殺菌効果はほとんど認められず、時間依存性の殺菌効果を示した。一方、アミノグリコシド系抗生物質の殺菌作用は濃度依存性といわれているが、

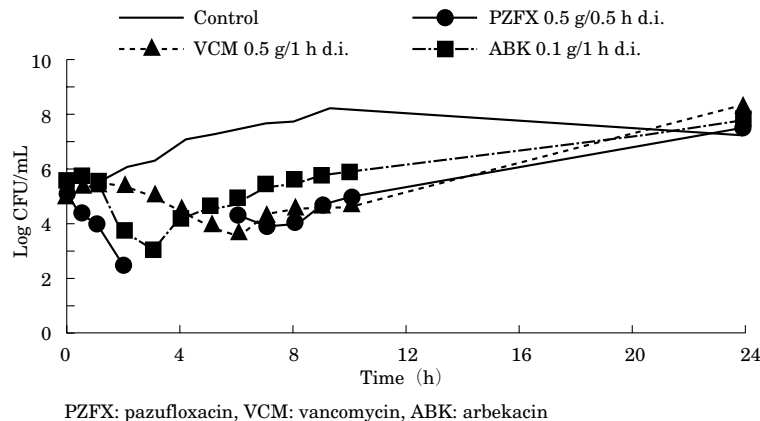


Fig. 4. Bactericidal activity of pazufloxacin, vancomycin and arbekacin against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* F-2341 in the simulation model.

Table 1. MIC<sub>100</sub> against bacteria after exposure of pazufloxacin mesilate and other reference drug in an *in vitro* model simulating serum level after drip infusion

Strain	Model	MIC <sub>100</sub>		
		PZFX	CAZ	IPM/CS
<i>P. aeruginosa</i> S-1410	PZFX mesilate 0.5 g/0.5 h d.i.	0.39/0.39*	12.5/12.5	25/25
	CAZ 1 g/1 h d.i.	0.39/0.39	3.13/3.13	25/25
	IPM/CS 0.5 g/0.5 h d.i.	0.39/0.39	3.13/3.13	25/25
<i>P. aeruginosa</i> S-1502	PZFX mesilate 0.5 g/0.5 h d.i.	3.13/3.13	1.56/3.13	50/50
	CAZ 1 g/1 h d.i.	1.56/1.56	6.25/3.13	25/25
	IPM/CS 0.5 g/0.5 h d.i.	1.56/1.56	6.25/6.25	50/50
<i>S. aureus</i> F-2341 (MRSA)		PZFX	VCM	ABK
	PZFX mesilate 0.5 g/0.5 h d.i.	0.2/0.2	1.56/1.56	1.56/1.56
	VCM 0.5 g/1 h d.i.	0.2/0.2	3.13/3.13	3.13/3.13
	ABK 0.1 g/1 h d.i.	0.39/0.39	1.56/1.56	1.56/1.56

\*MIC after drug exposure in a simulation model/MIC without drug exposure.

PZFX: pazufloxacin, CAZ: ceftazidime, IPM/CS: imipenem/cilastatin, VCM: vancomycin, ABK: arbekacin

ABKでは最高血中濃度が得られる点滴終了時には殺菌効果が認められなかった。また、VCMでは長谷川の報告<sup>16)</sup>と同様、時間依存性の殺菌効果が認められた。

次に薬剤がヒト血中濃度と同様に濃度推移したとき、菌の耐性化にどう影響するかを調べるため、各モデルの24時間培養液から得られたコロニーのMICを薬剤非存在化のコントロールと比較したが、いずれの薬剤を作用させた場合にも菌の耐性化は認められなかった。Blaserら<sup>17)</sup>は、*in vitro*モデルにおけるキノロン系抗菌薬やアミノグリコシド系抗生物質の菌の耐性化について、ピーク濃度が8 MICより低い場合に耐性のポピュレーションが出現することを報告している。今回行った薬力学モデルは単回投与時のものであり、菌の薬剤耐性化現象については、今後さまざまな投与回数の場合について、さらに検討を加えたい。

通常PAEは一定濃度の薬剤を作用させて検討されているが、今回の検討では経時的に採取された培養液を用

い、薬剤がヒト血中濃度と同様に濃度推移したときのPAEについて検討を加えた。PZFX注射薬投与モデルではいずれの菌株に対してもPAEが認められ、特にPZFX感受性の*P. aeruginosa* S-1410株におけるPAEは5.2 h以上で3薬剤のなかでもっとも長かった。また、PZFXのMICが3.13 μg/mLの*P. aeruginosa* S-1502株では、もっとも長いPAEを示したのはIPM/CSであったが、4時間作用時にはPAEが認められなくなった。IPM/CSは4時間作用時にはほとんど薬剤が消失しており、MICが25 μg/mLのS-1502株では以後のPAEが見られなかったものと考えられた。これに対し、PZFX注射薬投与モデルでは菌の緩やかな再増殖がみられた6時間作用時にもPAEが認められた。この株ではPZFX注射薬投与モデルにおける再増殖の開始時間とMIC以上を維持する時間はほぼ一致していたが、その後の再増殖は緩やかであり、PAEが加わった結果が得られたのではないかと考えられる。CAZは両株に対し、ある程

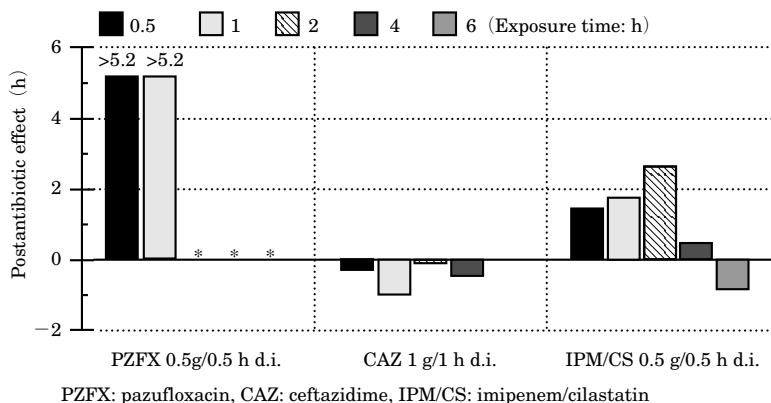


Fig. 5. Postantibiotic effects of pazufloxacin, ceftazidime and imipenem/cilastatin against imipenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* S-1410 in the simulation model.

\*: The postantibiotic effect could not be calculated.

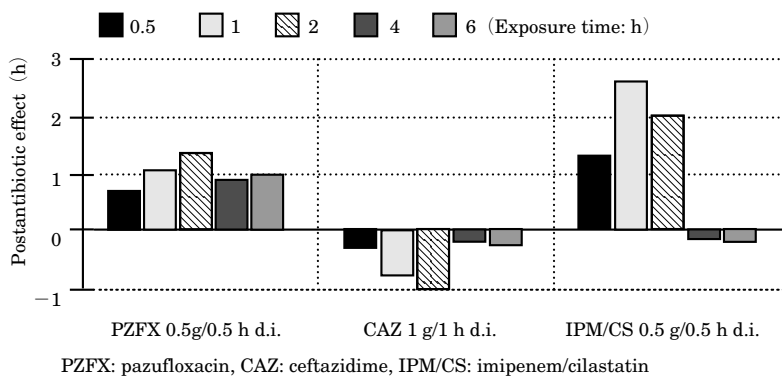


Fig. 6. Postantibiotic effects of pazufloxacin, ceftazidime and imipenem/cilastatin against imipenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* S-1502 in the simulation model.

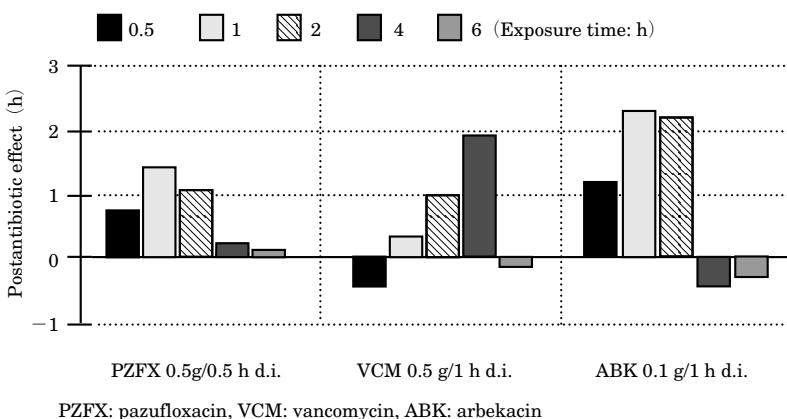


Fig. 7. Postantibiotic effects of pazufloxacin, vancomycin, arbekacin against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* F-2341 in the simulation model.

度の殺菌効果が認められたが、PAEはみられなかった。

MRSAの場合、VCMやABKの方がPZFX注射薬投与モデルよりもPAEが長かった。特に、VCMでは時間依存性にPAEが延長しており、長谷川<sup>16)</sup>や戸塚<sup>18)</sup>の報告と同様の結果が得られた。これらの結果は、PAEの長さの違いはあるものの、一定濃度の薬剤を0.5~2時間作用させた場合と一致していた。

今回用いたモデルでは宿主の防御因子については考慮していないことから、本検討で得られた殺菌効果が臨床にどのように反映されるのかを完全に予測することは困難である。しかし、現在、臨床的に問題となっているMRSAやIPM/CS耐性*P. aeruginosa*を用いた今回の薬力学モデルで、PZFX注射薬点滴静注モデルでは他系統の抗菌薬と同等以上の優れた殺菌効果が認められた。

特に薬剤投与直後の推移をみると、キノロン薬の高濃度短時間での強い殺菌作用が反映して、もっとも優れた殺菌効果を示した。

これらのことより、高い血中濃度にもとづいたキノロン薬特有の強い殺菌力を示す PZFX 注射薬は、PZFX に感受性の MRSA, IPM/CS 耐性 *P. aeruginosa* など、他系統薬剤耐性菌に対しても臨床的有用性が期待される。

#### 文 献

- 岡田弘二, 小林宏行, 松本文夫: 第 45 回日本化学療法学会西日本支部総会, PZFX 注射薬の基礎及び臨床評価Ⅳ。吸収・分布・代謝・排泄Ⅰ。京都, 1997
- 山城芳子, 高畑正裕, 島倉雅子, 他: T-3761 の短時間殺菌力と *in vitro* postantibiotic effect に関する検討。日治療会誌 43 (S-2): 90~96, 1995
- 厚生省薬務局安全課: 抗生物質感受性状況調査報告 1994 上。薬業時報社, 東京, 1994
- 高山吉弘, 蘇武健一, 大橋直子, 他: MRSA と *Pseudomonas aeruginosa* の混合系に対する arbekacin と ceftazidime の併用効果に関する検討。日治療会誌 45: 813~819, 1997
- 藤上良寛, 桑原正雄, 室木邦生, 他: 喀痰由来緑膿菌の薬剤感受性と血清型。Jpn J Antibiotics 51: 26~36, 1998
- 熊本悦明, 塚本泰司, 広瀬崇興, 他: 尿路感染症分離菌に対する経口並びに注射用抗菌薬の抗菌力比較 (第 18 報 1996 年) その 3. 感受性の推移。Jpn J Antibiotics 51: 143~236, 1998
- 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
- Murakawa T, Sakamoto H, Hirose T, et al.: New *in vitro* kinetic model for evaluating bactericidal efficacy of antibiotics. Antimicrob Agents Chemother 18: 377~381, 1980
- 小山 優, 中川圭一, 武田憲三, 他: Ceftazidime (SN 401) の臨床第 I 相試験。Chemotherapy 31 (S-3): 146~155, 1983
- 中川圭一, 小山 優, 早瀬 清, 他: Imipenem (MK-0787), Cilastatin (MK-0791), MK-0787/MK-0791 臨床第 I 相試験。Chemotherapy 33 (S-4): 357~378, 1985
- 中島光好, 片桐 謙, 尾熊隆嘉: 塩酸バンコマイシン点滴静注時の臨床第 I 相試験。Chemotherapy 40: 210~224, 1992
- 山本 敬, 小山 優, 中川圭一: HBK の臨床第 I 相試験。Chemotherapy 34 (S-1): 104~116, 1986
- 前花淳子, 北山理恵子, 松本由紀, 他: T-3761 の Bioassay 法による体液内濃度測定法。Jpn J Antibiotics 48: 610~620, 1995
- 新開祥彦, 石渡信由, 藤田正敬: HBK の体液内濃度測定法 I. 微生物学的測定法。Chemotherapy 34 (S-1): 72~81, 1986
- 後藤 元, 後藤美江子, 岡 慎一, 他: *In vitro* pharmacokinetic system を用いた sparfloxacin の抗菌活性の検討。Chemotherapy 39 (S-4): 54~58, 1991
- 長谷川裕美: MRSA 感染症に対する vancomycin の投与方法の検討—*In vitro* 実験における投与量及び投与期間について—。Chemotherapy 41: 329~338, 1993
- Blaser J, Stone B B, Groner M C, et al.: 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 31: 1054~1060, 1987
- 戸塚恭一: 特集 抗菌薬の体内動態検討の意義 PAE—体内動態から—。化学療法の領域 10: 451~456, 1994

## Bactericidal activity of pazufloxacin mesilate against *Pseudomonas aeruginosa* and MRSA in an *in vitro* dynamic model

Yoshiko Yamashiro, Masahiro Takahata and Shinzaburo Minami

Research Laboratories, Toyama Chemical Co., Ltd., 2-4-1 Shimo-okui Toyama 930-8508, Japan

We studied the bactericidal activity, the development of resistance, and the postantibiotic effect (PAE) using a model simulating the serum level after pazufloxacin (PZFX: free base of PZFX mesilate) drip infusion (d.i.) (0.5 g/0.5 h) in humans using imipenem/cilastatin (IPM/CS)-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), and compared with those of IPM/CS (0.5 g/0.5 h d.i.), ceftazidime (CAZ, 1 g/1 h d.i.), vancomycin (VCM, 0.5 g/1 h d.i.), and arbekacin (ABK, 0.1 g/1 h d.i.). In the model with PZFX- and CAZ-sensitive *P. aeruginosa* S-1410, PZFX mesilate showed greater short-term bactericidal activity and bacterial count reduction than CAZ or IPM/CS. In the model with PZFX-intermediately-resistant and CAZ-sensitive *P. aeruginosa* S-1502, PZFX mesilate showed more rapid bactericidal activity than CAZ or IPM/CS, and PZFX exhibited comparable and superior bacterial count reduction compared to CAZ and IPM/CS. In the model with MRSA F-2341, PZFX mesilate showed greater short-term bactericidal activity and bacterial count reduction than VCM and ABK. After the drug exposure in the simulation model, no change was seen in drug susceptibility in any of the drugs used. After PZFX exposure in the drip infusion model for 0.5 h, the PAE exceeded >5.2 h for *P. aeruginosa* S-1410, 0.7 h for *P. aeruginosa* S-1502, and 0.8 h for MRSA F-2341.