

【原著・基礎】

経口セフェム系抗菌薬 S-1090 のラット大腿部
Staphylococcus aureus 感染モデルに対する治療効果

—ラット大腿筋組織内濃度との相関—

山野 佳則・井澤 政明・中村 理緒・川井 悠唯・竹間 盛夫

塩野義製薬株式会社創薬研究所*

(平成 18 年 2 月 22 日受付・平成 18 年 6 月 28 日受理)

経口セフェム系抗菌薬 S-1090 のラット大腿部 *Staphylococcus aureus* 感染モデルに対する治療効果と、大腿部筋肉内薬剤濃度との相関性を血清蛋白結合率の異なる cefcapene (CFPN), cefdinir, cefpodoxime および ceftitoren を対照として検討した。

薬剤静脈内投与後の血漿中濃度推移とマイクロダイアリシス法により測定した筋肉中の細胞外液遊離型薬剤濃度推移は、いずれの薬剤についても大きな乖離がみられた。一方、血清蛋白結合率をもとに算出した血漿中遊離型薬剤濃度と、筋肉中の遊離型薬剤濃度推移については、AUC の比は 2 倍以内とよく一致していた。

S-1090 あるいは CFPN がラット大腿部 *S. aureus* 感染モデルの筋肉内生菌数を 1/100 に減少させるために必要な投与量は 4.73 あるいは 7.16 mg/kg であった。これらの投与用量における筋肉内遊離型薬剤濃度を基に算出した治療期間内における Time above MIC (T>MIC) は両薬剤とも 23~33% とほぼ同一であった。

以上の結果より、血清蛋白結合の高い S-1090 の血漿中総濃度は CFPN に比し大きくなるものの、感染局所における遊離型濃度推移は血漿中遊離型濃度と同様に低く推移し、大腿部における遊離型濃度が T>MIC として 23~33% となることが大腿部感染モデルに対する優れた治療効果が得られる理由であると考えられた。

Key words: S-1090, microdialysis, tissue concentration, time above MIC, thigh infection model

抗菌薬の pharmacokinetics/pharmacodynamics (PK/PD) 解析は、マウス大腿部感染モデルや臨床における成績について血漿中濃度を指標に行われており、例えば β -ラクタム系抗菌薬やニューキノロン系抗菌薬の薬効を評価するうえでは、血漿中遊離型濃度に基づいた Time above MIC (T>MIC) や AUC/MIC がそれぞれの薬効を決定する重要な因子であることが多数報告^{1,2)}されている。特に、臨床における治療効果と血漿中濃度に基づいた解析の妥当性も多く報告されている一方で、近年は感染局所における濃度推移に基づいた PK/PD 解析の重要性も多数報告されている³⁻⁵⁾。例えば、ニューキノロン系抗菌薬については、呼吸器感染を対象とした PK/PD を検討する場合、感染部位と思われる肺胞分泌液中への薬剤移行性が化合物間で異なるため、血漿中濃度に加えて肺への移行性を加味した検討を行う必要性のあることが報告されている^{6,7)}。

昨今は、感染局所に相当する各種組織の細胞外液に局在する遊離型薬剤濃度を測定するために、マイクロダイアリシス法が汎用されており⁸⁻¹¹⁾、抗菌薬についても、本法を利用した評価がラット以上の比較的大きな動物あるいはヒト組織を用

いて報告^{10,11)}されている。その結果として、一部の β -ラクタム系抗菌薬については血漿中蛋白非結合濃度と組織内の細胞外液濃度がおおむね一致することが報告されている。しかしながら、マウスを用いた試験においては薬効評価に関する報告は多いもののマイクロダイアリシスによる局所濃度推移の解析にはいたっておらず、マイクロダイアリシスの評価に用いられるラットについては、大腿部感染を用いた PK/PD 解析を実施した例もほとんどみられないのが現状である。そこで、生体内における薬剤濃度推移と薬効との相関性を詳細に解析するために、非臨床モデルを用いることによって、血漿中濃度推移、感染局所の濃度推移、薬効の相関関係を明らかとすべく必要性があると考えられる。

本報告においては、蛋白結合率が高い経口セフェム系抗菌薬である S-1090¹²⁾ のラット筋肉内の細胞外液中の遊離型薬剤濃度をマイクロダイアリシス法により測定すると同時に、ラット大腿部 *Staphylococcus aureus* 感染モデルに対する治療効果が大腿部組織内の細胞外液濃度推移と相関するか否かについて蛋白結合率の低い cefcapene (CFPN) を対照として検討した。さらに、蛋白結合率の異なる多数の経口セフェム系

*大阪府豊中市二葉町 3-1-1

薬について、血漿中蛋白非結合濃度と大腿部における細胞外液濃度の相関性についても検討した。

I. 実験材料と方法

1. 使用薬剤

S-1090 (塩野義製薬株式会社), CFPN (塩野義製薬株式会社), cefdinir (CFDN: アステラス製薬株式会社), cefpodoxime (CPDX: 三共株式会社) および cefditoren (CDTR: 塩野義製薬株式会社にて合成) を用いた。

2. 使用動物

Crj:SD 系雄性ラット(体重: 330~340 g), 8 週齢を使用した。マイクロダイアリシスによる体内動態試験については、一群 3 匹のラットを、大腿部感染モデルに対する治療効果試験においては各投与量について一群 5 匹のラットを試験に用いた。

3. 薬剤の投与

いずれの薬剤も少量の 5% 炭酸水素ナトリウム注射液溶液と生理食塩水に溶解後、マイクロダイアリシス試験では 30 mg/kg, 薬効試験では 3, 10, 30, 100 mg/kg の投与量で静脈内投与した。

4. マイクロダイアリシス法

マイクロダイアリシス法は倉田が報告している方法¹³⁾に準拠して行った。非絶食下のラットに 20% ウレタン水溶液を 7 mL/kg の容量で皮下投与し麻酔後、採血のため頸静脈を露出した。大腿部の皮膚を切開し、筋肉内にマイクロダイアリシスプローブ (PC-20: CMC Microdialysis 社) を挿入した後、リングル液で 2 μ L/min の流速で 2 時間プレ還流した。プレ還流後、尾静脈カニューレより各薬剤を 30 mg/kg/2 mL/60 min の投与量でテルフュージョンポンプ (テルモ) を用い定速注入した。採血は所定の時間ごとに頸静脈から行い、筋肉細胞外液は組織に埋め込んだプローブの先端にある透析膜を通過し、還流液中に流れ込んだ遊離の薬剤を経時的に測定した。また、別途測定した回収率で補正することによって、筋肉細胞外液中の遊離型薬剤濃度を算出した。

5. 血清蛋白結合率

ラット血清中に各薬剤を 10 μ g/mL の濃度になるように調製し平衡透析法¹⁴⁾により測定した。

6. 薬剤の濃度測定

血漿中および還流液中の各薬剤の濃度測定は高速液体クロマトグラフ法 (HPLC 法)、蛋白結合率試験の濃度測定は微生物学的定量法¹⁵⁾ (Band-culture 法) で行った。

1) HPLC 法

血漿試料は等量の 6% 過塩素酸 (HClO₄: 関東化学株式会社) を加えて除蛋白後、還流液はそのまま HPLC (Waters 600E) に注入した。CFPN および S-1090 の分析カラムには Inertsil ODS-3 (2.1 \times 150 mm: GL Sciences) を使用した。移動相としては、CFPN の場合は CH₃CN と 0.3% Trifluoroacetic Acid (TFA) の 17:83 混合液、S-1090 の場合は CH₃CN と 0.3% TFA の 16:84 混合

液を使用し、0.2 mL/min の流速で送液し、CFPN は 275 nm, S-1090 は 290 nm の波長で検出した。CFDN, CPDX および CDTR の測定はすでに報告されている方法^{16~18)}に準拠して測定した。

2) 微生物学的定量法 (Band-culture 法)

CFPN, CPDX, CDTR は *Escherichia coli* 7,437 株を検定菌に、Tryptsoy 寒天培地を検定培地に使用した。S-1090 および CFDN は *Providencia stuartii* IFO12930 株を検定菌に、Mueller Hinton 寒天培地を検定培地に使用した。

7. 薬動力学的解析

薬動力学パラメータの解析は WinNonlin (Pharsight) を用い、non-コンパートメントモデルに基づいて行った。

8. ラット大腿部 *S. aureus* 感染モデル

感染菌として、臨床分離株である *S. aureus* SR20128 株を用いた。本菌株に対する CFPN と S-1090 の MIC はいずれも 0.25 μ g/mL であった。感染 3 日および 1 日前に cyclophosphamide (塩野義製薬) をそれぞれ 100 mg/kg および 75 mg/kg 腹腔内投与した免疫不全ラットの大腿部に感染菌液 0.2 mL (感染菌数: 3.6 \times 10⁶ CFU/rat) を接種し、大腿部感染を惹起させた。感染 2 時間後に CFPN と S-1090 を尾静脈内に投与することによって治療を施し、感染 10 時間後に摘出した大腿部に、heat infusion broth を加えてホモジナイズ後、heart infusin agar を用いて大腿部 1 g あたりの生菌数を求めた。

各投与量における大腿部の除菌効果からシグモイド Emax モデル^{19,20)}を用い、薬剤非投与群に比べ生菌数を 1/100 に減少させるに等しい薬効を示す投与用量 (2 log reduction) を算出した。さらに、筋肉細胞外液中の遊離型薬剤濃度推移あるいは血漿中遊離型濃度推移に基づいて 2 log reduction に要する T > MIC を、薬剤投与から菌数測定までの 8 時間の間に MIC 以上の濃度を示した割合 (%) として算出した。

II. 結 果

1. 血清蛋白結合率

S-1090 と CDTR は、それぞれ 97.8%, 98.3% と 90% 以上の高い蛋白結合率を示した。一方、CFDN, CPDX, CFPN の蛋白結合率は、それぞれ 89.0%, 70.1%, 42.4% であった。

2. 血漿中および筋肉細胞外液中の薬剤濃度

各薬剤を 30 mg/kg 静脈内投与した時の血漿中、筋肉細胞外液遊離型薬剤濃度および血清蛋白結合率から算出した血漿中遊離型薬剤濃度推移を Fig. 1 に、各薬剤の PK パラメータを Table 1 に示した。

筋肉細胞外液遊離型薬剤濃度推移はいずれの薬剤においても血漿中総濃度よりも低く推移し、特に S-1090 について両者の差は大きかった (Fig. 1 B)。血漿中総濃度と筋肉細胞外液遊離型薬剤濃度の AUC を指標にして比較し

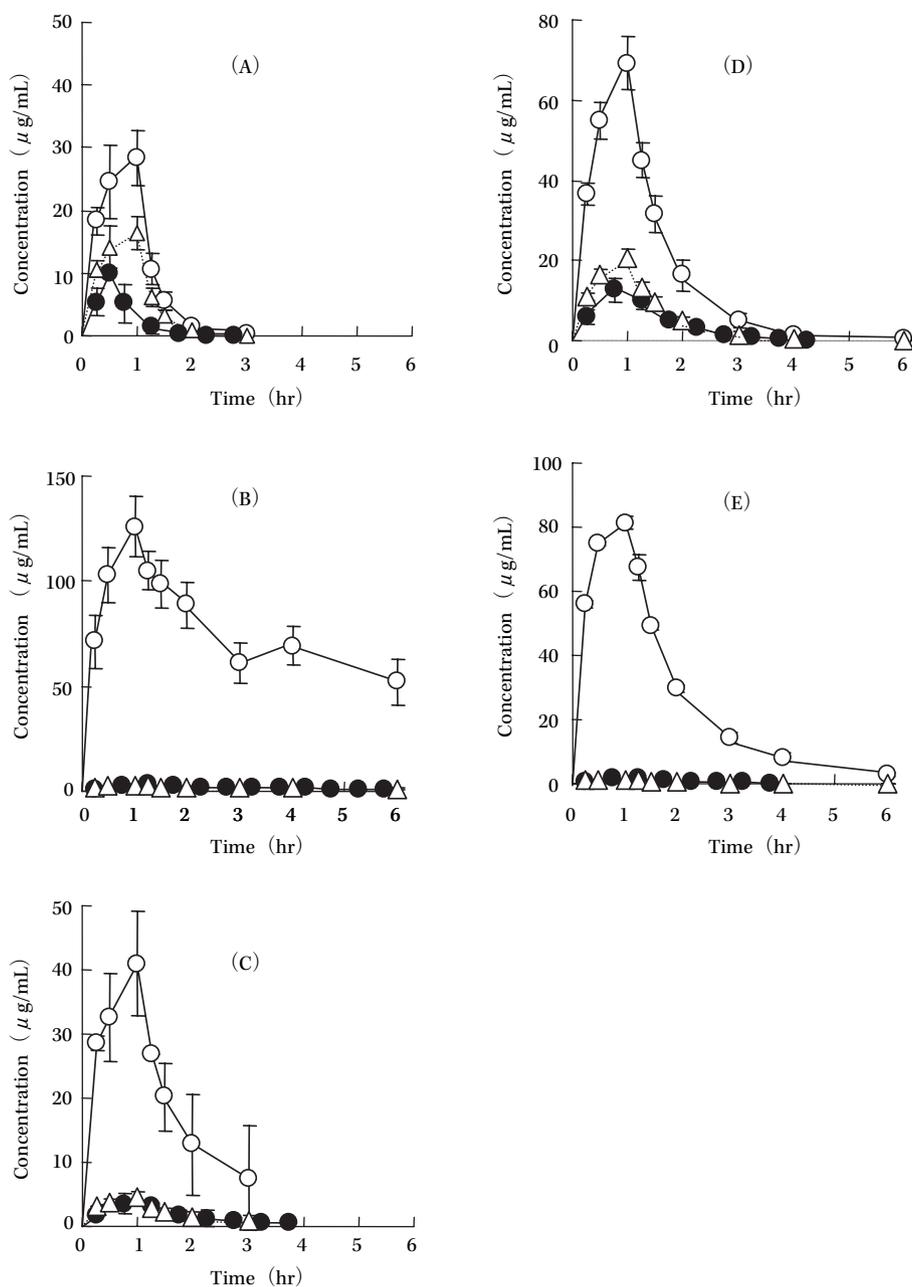


Fig. 1. Concentrations in rat plasma (total: \circ , unbound: \triangle) and rat muscle (unbound: \bullet) after 1-hr intravenous infusion of 30 mg/kg of cefcapene (A), S-1090 (B), cefdinir (C), cefpodoxime (D), and cefditoren (E).

Table 1. Pharmacokinetic parameters obtained from plasma (total, unbound) and rat muscle after 1-hr intravenous infusion of 30 mg/kg of different compounds

Compound	CFPN	S-1090	CFDN	CPDX	CDTR
plasma AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)	30.3	460	66.0	94.7	148
muscle AUC (unbound, $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)	10.5	10.3	8.95	19.1	3.03
plasma AUC (unbound, $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)	17.4	10.1	7.26	28.3	2.52
muscle AUC (unbound)/plasma AUC (total)	0.3	0.02	0.1	0.2	0.02
muscle AUC(unbound)/plasma AUC(unbound)	0.6	1.0	1.2	0.7	1.2

た場合、いずれの薬剤についても血漿中総濃度は筋肉細胞外液遊離型薬剤濃度の3~49倍と大きな乖離が認められた (Table 1)。特に90%以上の蛋白結合率を示したS-1090とCDTRについては、いずれも血漿中総濃度のAUCが、筋肉細胞外液遊離型薬剤濃度のAUCに比べて40倍以上高い値を示した。一方、蛋白結合率が90%以下のCFPN、CPDX、CFDNについては、乖離はあるものの3~7倍と乖離の程度は小さいことが示された。

次に、血漿中総濃度とラット血清蛋白結合率より、血漿中遊離型薬剤濃度を算出したところ、いずれの薬剤においても筋肉細胞外液遊離型薬剤濃度に類似した濃度推移を示していた (Fig. 1)。それぞれのAUCを指標に比較したところ、筋肉細胞外液遊離型薬剤濃度より算出したAUCは、血漿中遊離型薬剤濃度より算出したAUCの0.6~1.2倍の間にあり、ほぼ一致する傾向を示した (Table 1)。

3. ラット大腿部 *S. aureus* 感染モデルに対する S-1090 および CFPN の治療効果

上記薬剤のうち、蛋白結合率の高かったS-1090と蛋白結合率の低かったCFPNについて、ラット大腿部 *S. aureus* 感染モデルに対する治療効果を評価した。S-1090とCFPNの血漿中濃度推移は大きく異なっており、血漿中総濃度を指標にした場合、S-1090はCFPNの15倍以上の大きなAUC値を示した (Table 1)。両薬剤の各投与用量における感染8時間後の生菌数変化を Fig. 2 に示した。いずれの薬剤投与群についても低投与量においては用量に依存した生菌数減少が観察された。これらの生菌数変化を基にシグモイド Emax モデルにより算出した結果、薬剤非投与群に比べ生菌数を1/100減少させるために必要とするS-1090とCFPNの投与用量は、それぞれ4.73 mg/kg, 7.16 mg/kgであった。

さらに、これらの投与量における血漿中濃度推移あるいは筋肉内濃度推移を基に、薬剤投与時から筋肉生菌数測定までの8時間の治療期間中にMIC以上の濃度を示す時間の割合を $T > MIC$ (%) として算出した (Fig. 3, Table 2)。マイクロダイアリス法で測定した筋肉内濃度推移を指標にした場合、1/100の生菌数低下のために必要な $T > MIC$ はS-1090については33.3%、CFPNについては23.4%と算出された。一方、血漿中遊離型薬剤濃度推移を基に算出した場合は、S-1090については28.8%、CFPNについては33.3%と算出された。

III. 考 察

本報告においては、ラット大腿部 *S. aureus* 感染モデルにおけるS-1090とCFPNの薬効評価を行うとともに、ラット大腿部における遊離型薬剤濃度をマイクロダイアリス法で直接測定した。S-1090とCFPNの被験菌に対する試験管内抗菌力は同程度であるが、血清蛋白結合率および血漿中薬剤濃度推移パターンは大きく異なっていた。S-1090はラット血清蛋白に対する結合率が高いこと

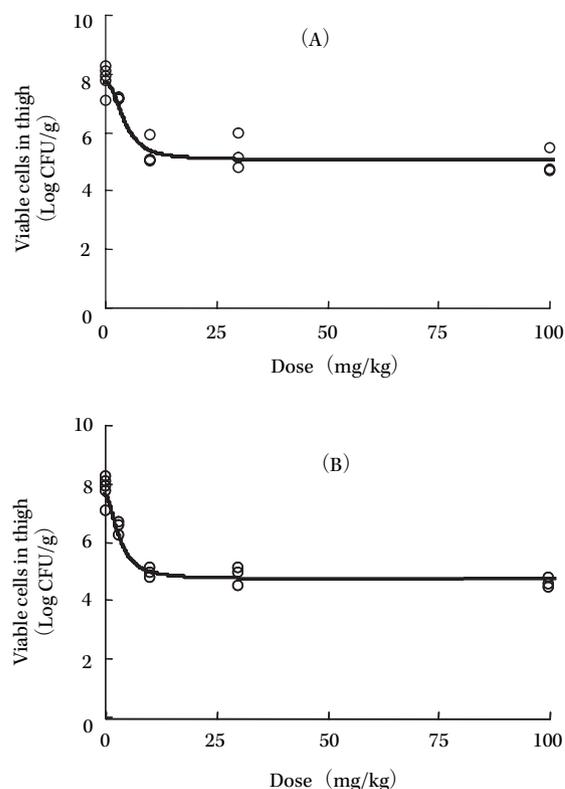


Fig. 2. Therapeutic efficacy of cefcapene (A) and S-1090 (B) against thigh infection caused by *S. aureus* SR20128 in immunocompromised rats. Circles indicate the number of viable bacterial cells in rat thighs treated at different doses. The line was determined by sigmoid Emax calculation.

を反映して、血漿中における消失速度が遅く、総濃度を指標に算出したAUCはCFPNの15倍以上と大きい点の特徴であった。このような特徴を有するにもかかわらず、両化合物のラット感染モデルに対する治療効果が同程度であったことを考察するために、マイクロダイアリス法によって直接測定した筋肉中遊離型濃度推移を基に、薬効との相関性を調べた。薬効試験は、体内動態試験に用いたのと同じく、ラットを用いた大腿部感染モデルにて評価した。単回投与による8時間の治療効果の検討のみではあるが、薬剤非投与群に比べて生菌数が1/100に減少するために必要な投与量を算出し、その投与量において生ずる大腿部筋肉内細胞外遊離型濃度推移を基に β -ラクタム系抗菌薬の薬効に必要な $T > MIC$ 値を算出した。その結果、S-1090、CFPN両薬剤ともに、薬効に必要な $T > MIC$ 値は同程度であり、筋肉内遊離型濃度推移を指標とした $T > MIC$ 値は23~33%であった。

一方、抗菌薬のPK/PD解析を行ううえで汎用されているのは、大腿部感染マウスに対する薬効評価モデルであり、 β -ラクタム系抗菌薬を用いた多数の解析がこれまでも行われているが、大腿部 *S. aureus* 感染マウスにおけ

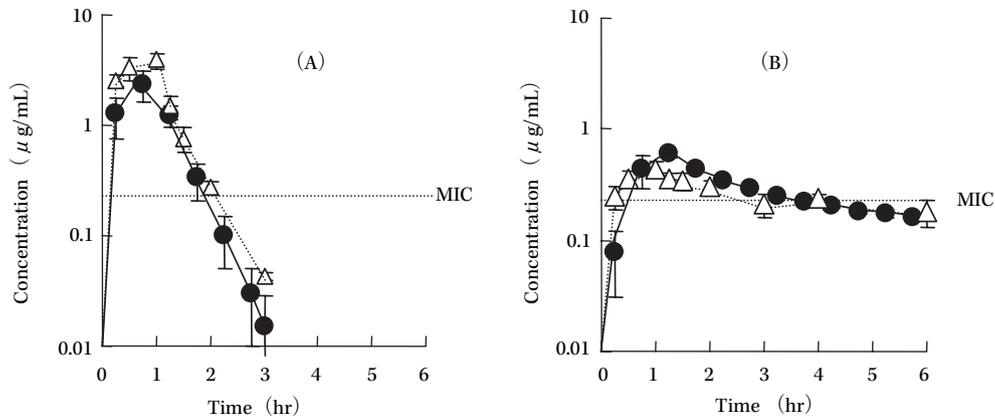


Fig. 3. Concentrations of cefcapene (A) and S-1090 (B) in rat plasma (unbound: \triangle) and rat muscle (unbound: \bullet) at the dose required for 2 log reduction against rat thigh infection. Cefcapene and S-1090 doses were 7.16 and 4.73 mg/kg.

Table 2. Calculated time above MIC ($T > \text{MIC}$, %) values of cefcapene and S-1090 required for 2 log reduction of viable bacterial cells in rat thigh infection

compound	Dose for 2 log reduction (mg/kg)	$T > \text{MIC}$ (%) / 8 hr		MIC ($\mu\text{g/mL}$)
		unbound plasma	muscle	
CFPN	7.16	33.3	23.4	0.25
S-1090	4.73	28.8	33.3	0.25

る薬効を決定する PK/PD パラメータは血漿中遊離型薬剤濃度を指標にした $T > \text{MIC}$ であり、薬効を示すには 24% 程度の $T > \text{MIC}$ が必要であることが報告されている²¹⁾。今回使用した大腿部 *S. aureus* 感染ラットにおいても、筋肉内遊離型薬剤濃度推移を測定すると同時に、血漿中総濃度を測定し、血漿蛋白結合率を基に血漿中遊離型薬剤濃度を算出した。結果として、筋肉中遊離型濃度推移と血漿中遊離型薬剤濃度推移はおおむね同一であり、血漿中濃度推移を指標にした場合においても、25~35% の $T > \text{MIC}$ が得られた時に十分な薬効が観察されたことが示された。つまり、マウスを用いて報告されていた解析結果と同様に、大腿部感染ラットに対しても血漿中濃度推移における $T > \text{MIC}$ が 25% 程度得られた時に薬効が得られることが強く示唆された。蛋白結合率が高い S-1090 の場合は、血漿中の総濃度と組織内遊離型濃度の乖離が大きいため、薬効評価のうえで組織内あるいは血漿中の遊離型濃度に基づく評価を行うことが重要であることを示すことができた。特に、感染局所に相当する筋肉細胞組織外液の遊離型薬剤濃度に基づいて、評価できた点に意義があったと考えている。

本報告においては、比較的高いラット血清蛋白結合率を有する各種経口セフェム系薬について、薬剤濃度を 10 $\mu\text{g/mL}$ とした時に *in vitro* で測定した血清蛋白結合率より算出された血漿中遊離型濃度と、実際に測定したラット大腿部における遊離型薬剤濃度を比較し、血漿中

遊離型濃度推移の計算値と大腿部筋肉内遊離型濃度推移はおおむね一致することを示すことができた。本結果から、今回試験に供与した比較的蛋白結合率が高い β -ラクタム系抗菌薬を用いた感染局所における濃度推移に基づいた PK/PD 解析を実施するうえで、比較的容易に測定できる血漿中遊離型濃度推移を利用することは有用であることが強く示唆された。同様の報告例¹¹⁾がある一方で、90% 以上の高い血清蛋白結合率を有する注射用セフェム系抗菌薬の ceftriaxone は薬剤濃度が高くなるほど血清蛋白結合率が低下するため、マイクロダイアリス法を用いた評価では、その薬剤濃度によって変化する血清蛋白結合率を加味して血漿中遊離型薬剤濃度を算出することによって、組織内濃度推移とおおむね同一の推移を示すことが報告²²⁾されている。この様に、一部の薬剤については濃度に依存して蛋白結合率が変化するため、*in vitro* での血清蛋白結合率を基に算出した血漿中遊離型薬剤濃度が必ずしも組織内濃度を反映するとは限らない。また、臨床においては健常人と患者において組織内濃度が異なることも報告されている^{23,24)} ことから、今後は感染ラットを用いた組織内濃度解析を多くの化合物で行い、より詳細な解析が必要と考えている。

謝辞

本稿を終えるにあたり本試験の実施にあたりご協力いただきました塩野義製薬株式会社・臨床開発部・吉川剛兆博士、同・新薬研究所・木下春樹氏に深謝いたします。

文 献

- 1) Craig W A: Basic pharmacodynamics of antibacterials with clinical applications to the use of beta-lactam antibiotics, glycopeptides, and linezolid. *Infect Dis Clin N Am* 2003; 17: 479-501
- 2) 宮崎修一: PK/PD 理論と抗菌薬の投与方法。化学療法の領域 2004; 20: 19-24
- 3) Florea N, Tessier P, Zhang C, Nightingale C H, Nicolau D P: Pharmacodynamics of moxifloxacin and levofloxacin at simulated epithelial lining fluid drug concentrations against *Streptococcus pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 1215-21
- 4) Brunner M, Derendorf H, and Muller M: Microdialysis for *in vivo* pharmacokinetic/pharmacodynamic characterization of anti-infective drugs. *Current Opinion in Pharmacology* 2005; 5: 495-9
- 5) Zeitlinger M A, Erovic B M, Sauermann R, Georgopoulos A, Muller M, Joukhadar O: Plasma concentrations might lead to overestimation of target site activity of piperacillin in patients with sepsis. *Int J Antimicrob Chemother* 2005; 56: 703-8
- 6) Calfini F, Alou L, Sevellano D, Valero E, Prieto J: Bactericidal activity of moxifloxacin against multidrug-resistant *Streptococcus pneumoniae* at clinically achievable serum and epithelial lining fluid concentrations compared with three other antimicrobials. *Int J Antimicrob Agents* 2004; 24: 334-8
- 7) Capitano B, Mattoes H M, Shore E, O'Brien A, Brauman S, Sutherland C, et al: Steady-State intrapulmonary concentrations of moxifloxacin levofloxacin, and azithromycin in older adults. *Chest* 2004; 125: 965-73
- 8) Ohtaki K, Matsubara K, Fujimaru S, Shimizu K, Awaya T, Suno M, et al: Cefoselis, a beta-lactam antibiotic, easily penetrates the blood-brain barrier and causes seizure independently by glutamate release. *J Neural Transm* 2004; 111: 1523-35
- 9) Granero L, Santiago M, Cano J, Machado A, Peris J E: Analysis of ceftriaxone and ceftazidime distribution in cerebrospinal fluid and cerebral extracellular space in awake rats by *in vivo* microdialysis. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39: 2728-31
- 10) Tomaselli F, Majer A, Matzi V, Smolle-Juttner F M, Dittrich P: Penetration of meropenem into pneumonic human lung tissue as measured by *in vivo* microdialysis. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 2228-32
- 11) Liu P, Fuhrherr R, Webb A, Obermann B, Derendorf H: Tissue penetration of cefpodoxime into the skeletal muscle and lung in rats. *Euro J Pharm Sci* 2005; 25: 439-44
- 12) Kume M, Kubota T, Kimura Y, Nakashimizu H, Motokawa K, Nakano M: Synthesis and structure-activity relationships of new 7 β -[(Z)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-hydroxyiminoacetamido]-cephalosporins with 1, 2, 3-triazole in C-3 side chain. *J Antibiotics* 1993; 46: 177-92
- 13) 倉田知光: 末梢組織での無麻酔・無拘束マイクロダイアリシス法。日薬理誌 2000; 116: 181-7
- 14) 黒山政一, 熊野和雄, 本橋 茂, 木村利美, 村瀬勢津子, 朝長文弥: 14種のセフェム系抗生剤の血漿蛋白結合に関する研究—健常人および慢性腎不全患者における比較—。日化療会誌 1992; 40: 898-908
- 15) 木村靖男, 土肥正善, 吉田 正: 抗生剤の微量定量—帯培養法の応用—。日化療会誌 1977; 25: 449-50
- 16) 坂本 博, 広瀬俊治, 波多野和男, 峰靖弘, 桑原章吾: 新しい経口セファロsporin剤, Cefdinirの体内濃度測定法。日化療会誌 1989; 37(Suppl 2): 154-64
- 17) 関根 実, 笹原邦宏, 市川正人: 高速液体クロマトグラフィーによるCS-807の体内濃度測定法。日化療会誌 1988; 36(Suppl 1): 194-9
- 18) 松元 隆, 小宮 泉: 新経口セフェム剤ME1207の体内濃度測定法。II 高速液体クロマトグラフ法。日化療会誌 1992; 40(Suppl 2): 101-4
- 19) Ferrari L, Iavarone L, Braggio S, Modugno E D: *In vitro* and *in vivo* pharmacokinetics-pharmacodynamics of GV143253A, a novel trimem. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47: 770-6
- 20) Mouton J, Dudley M, Cars O, Derendorf H, Drusano G L: Standardization of pharmacokinetics/pharmacodynamic (PK/PD) terminology for anti-infective drugs: an update. *J Antimicrob Agents Chemother* 2005; 55: 601-7
- 21) Turnidge J D: The pharmacodynamics of β -lactams. *Clin Infect Dis* 1998; 27: 10-22
- 22) Kovar A, Costa T, and Derendorf H: Comparison of plasma and free tissue levels of ceftriaxone in rat by microdialysis. *J Pharm Sci* 1997; 86: 52-6
- 23) Tegeder I, Schmidtko A, Brautigam L, Kirschbaum A, Geisslinger G, Lotsch J: Tissue distribution of imipenem in critically ill patients. *Clin Pharmacol Ther* 2002; 71: 325-33
- 24) Sauermann R, Karth G, Marsik C, Steiner I, Zeitlinger M, Mayer-Helm B X: Pharmacodynamics of cefpirome in subcutaneous adipose tissue of septic patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49: 650-5

Relationship of oral cephem antibiotics to rat thigh muscle concentrations and therapeutic efficacy against rat thigh infection

Yoshinori Yamano, Masaaki Izawa, Rio Nakamura,
Yui Kawai and Morio Takema

Discovery Research Laboratories, Shionogi & Co., Ltd.,
3-1-1 Futaba-cho, Toyonaka, Osaka, Japan

Using cephem antibiotic S-1090, cefcapene, cefdinir, cefpodoxime, and ceftidoren, which exhibit different protein binding properties, we evaluated the relationship between therapeutic efficacy against *Staphylococcus aureus* rat thigh infection models and the concentration at the infection site.

Extracellular free concentrations in the thigh muscle, determined by microdialysis, were significantly smaller than total concentrations in plasma. The free concentration in extracellular muscle fluids was similar to the free concentration in plasma, which was calculated from the total concentration in plasma and rat serum protein binding.

The therapeutic efficacy of CFPN and S-1090 against *S. aureus* in the rat thigh infection model was determined. The dosage of S-1090 and CFPN, which caused 2 log reduction of viable cells in the thigh muscle compared to the initial inoculum, was 4.73 and 7.16 mg/kg. The time above MIC at these dosages, calculated from extracellular and free concentrations in thigh muscles or free concentrations in plasma, was between 23 and 33%.

These results showed that free concentration in the muscle was as low as the free concentration in plasma, and that S-1090 showed good therapeutic efficacy in rat thigh infection models when $T > MIC$ at infected sites was between 23 and 33%.