

## 【原著・基礎】

## マウス肺感染モデルに対する抗 MRSA 薬の PK-PD 解析

—ヒト血漿中濃度および組織移行性を考慮した検討—

青木 信<sup>1)</sup>・新井田昌志<sup>2)</sup>・清水 敦之<sup>3)</sup>・榊原 四朗<sup>1)</sup>・佐藤 信雄<sup>1)</sup>・林 宏行<sup>1)</sup>  
鈴木 尚<sup>1)</sup>・芝崎 茂樹<sup>1)</sup>・井田 孝志<sup>1)</sup>・前橋 一紀<sup>1)</sup>・久良木隆繁<sup>4)</sup><sup>1)</sup> 明治製菓株式会社医薬総合研究所\*<sup>2)</sup> 同 学術部<sup>3)</sup> 同 生物産業研究所<sup>4)</sup> 福岡大学筑紫病院

(平成 20 年 12 月 16 日受付・平成 21 年 5 月 20 日受理)

臨床より分離された MRSA 株 2 株, MSC03154 株 (arbekacin (ABK), vancomycin (VCM) および teicoplanin (TEIC) の MIC は, それぞれ 0.5, 1 および  $1 \mu\text{g}/\text{mL}$  および MSC15761 株 (3 薬剤の MIC はともに  $1 \mu\text{g}/\text{mL}$ ) を用い, ABK 200 mg, 100 mg, VCM 1 g, および TEIC 400 mg を 1 日 1 回投与 (以下, q.d. と略す) した後のヒト血漿中濃度推移をマウス MRSA 肺感染モデルにシミュレーションした時の各薬物の有効性を評価した。

その結果, MSC03154 株については, ABK 200 mg q.d. 群は TEIC 400 mg q.d. および VCM 1 g q.d. 群に対し有意に肺内生菌数を減少させた。また, MSC15761 株については, ABK 200 mg q.d., 100 mg q.d., および VCM 1 g q.d. 群は TEIC 400 mg q.d. 群に対し有意に肺内生菌数を減少させた。

これら薬物の治療効果の差異は, 肺胞上皮粘液 (Epithelial lining fluid, ELF) 中濃度および殺菌曲線を用いた Dynamic PK-PD 解析により MSC03154 および MSC15761 株に対する有効性を予測した結果と良く相関した。

以上より, マウス肺感染モデルにおいてヒト血漿中薬物濃度をシミュレーションすることにより, ヒトと動物において薬物動態が異なる ABK, VCM および TEIC の有効性を, より臨床に近い条件で評価できることが明らかとなった。さらに, ELF 中濃度および殺菌曲線に基づいた Dynamic PK-PD 解析は, 抗 MRSA 薬の *in vivo* 有効性を予測するための有用な手法であると考えられた。

**Key words:** MRSA, animal model, arbekacin, epithelial lining fluid, PK-PD

ヒトとモデル動物における血中薬物濃度推移が異なる場合, ヒトにおける有効性をモデル動物から推定するには, ヒトとモデル動物における血中薬物濃度の差異を考慮した評価系が必要である。ヒトと動物の血中薬物濃度推移の違いは, 有効性発現部位への薬物の移行性の差異となり, モデル動物を用いた評価方法が臨床における有効性を充分反映しない可能性がある。Craig は, 血中と感染部位における非結合型薬物濃度は等しいことを前提として, 血中非結合型薬物濃度と MIC に基づいて PK-PD 解析を行っているが<sup>1)</sup>, 血中非結合型薬物濃度と感染部位における薬物濃度が平衡状態にない例が報告されている<sup>2,3)</sup>。また有効性については MIC だけでなく殺菌力も考慮する必要があると報告されている<sup>4,5)</sup>。

本研究では, マウス MRSA 肺感染モデルにヒトの血漿中濃度をシミュレーションした際の抗 MRSA 薬 (arbekacin (ABK), vancomycin (VCM) および teicoplanin (TEIC))

の肺内生菌数減少作用を比較検討した。さらに, これら薬物の有効性発現の要因となりうる肺胞上皮粘液 (Epithelial lining fluid, ELF) 中薬物濃度および殺菌力に基づいた PK-PD 解析 (Dynamic PK-PD 解析<sup>5,6)</sup>) を行い, *in vivo* における有効性を予測するうえでの Dynamic PK-PD 解析の有用性を検討した。

## I. 材料と方法

### 1. 使用抗菌薬

ABK (明治製菓), VCM (Sigma-Aldrich Co.), TEIC (アステラス製薬) には, 力価が明らかな市販品を使用した。

### 2. 使用菌株

2003 年にヒト喀痰から分離された MRSA である MSC03154 (ABK, VCM および TEIC の MIC は, それぞれ  $0.5 \mu\text{g}/\text{mL}$ ,  $1 \mu\text{g}/\text{mL}$  および  $1 \mu\text{g}/\text{mL}$ ) および

\*神奈川県横浜市港北区師岡町 760

MSC15761 (3 薬物の MIC は、ともに  $1 \mu\text{g}/\text{mL}$ ) を用いた。

### 3. マウス MRSA 肺感染モデルに対する治療効果

#### 1) 使用動物

CBA/JNcrlj マウス (4 週齢, 雄性, 日本チャールス・リバー株式会社) を使用した。以下, すべての動物実験については, 明治製菓株式会社の動物実験管理に関する指針に基づいて実施された。各群  $n = 16$  とした。

#### 2) マウス MRSA 肺感染モデル

感染菌株を Mueller-Hinton agar (MHA, Difco) に接種し,  $35^\circ\text{C}$  でおよそ 15 時間培養後, 生理食塩液に懸濁させた。感染 4 日前に cyclophosphamide  $200 \text{ mg}/\text{kg}$  を腹腔内投与して白血球減少マウスを作製し, 摂取当日に麻酔下で上記菌液の  $20 \mu\text{L}$  ( $10^7 \text{ CFU}/\text{mouse}$ ) を経鼻接種した。

#### 3) *In vivo* 有効性評価

マウス MRSA 肺感染モデルにおいてヒト血漿中薬物濃度推移をシミュレーションするため, ヒトにおける ABK, VCM および TEIC の薬物動態に関する既報告<sup>7-10)</sup>に基づいて, マウスに対する投与条件 (Table 1) を設計し, これに従って, 各薬物をマウスに反復皮下投与した。以下, ABK  $200 \text{ mg}$ ,  $100 \text{ mg}$ , VCM  $1 \text{ g}$  および TEIC  $400 \text{ mg}$  を 1 日 1 回ヒトに投与した時の血漿中濃度推移を再現したマウスの各群をそれぞれ, ABK  $200 \text{ mg q.d.}$ ,  $100 \text{ mg q.d.}$ , VCM  $1 \text{ g q.d.}$  および TEIC  $400 \text{ mg q.d.}$  群とした。

初回投与開始 24 時間後に, 麻酔下でマウスから肺を無菌的に摘出し, 生理食塩液でホモジナイズした。調製したホモジネートを MHA に塗抹した後  $35^\circ\text{C}$  で 18 時間培養し, 肺内生菌数を算出した。なお, 本実験に先立ち,

マウス肺ホモジネート中に試験菌株 (MSC03154) を  $10^5$  および  $10^7 \text{ CFU}/\text{mL}$  添加して菌の回収実験を実施した

Table 1. Arbekacin, vancomycin, and teicoplanin dosing in mice

Group (q.d.)	Administration No.	Time hr	Dose mg/kg
ABK 200 mg	1	0	8
	2	1	9.5
	3	2	5
	4	3	5
	5	4	4
	6	6	4
	7	8	2.5
	8	10	1
ABK 100 mg	1	0	4
	2	1	5.5
	3	2	3
	4	3	2.5
	5	4	2
	6	6	2
	7	8	1.5
	8	10	1
VCM 1 g	1	0	32
	2	0.75	35
	3	2	22
	4	3	19
	5	4	18
	6	6	17
	7	8	13
TEIC 400 mg	1	0	27
	2	5	4
	3	8	4
	4	10	2
	5	11	1

Dosing volume:  $10 \text{ mL}/\text{kg}$ . Administration route: s.c.

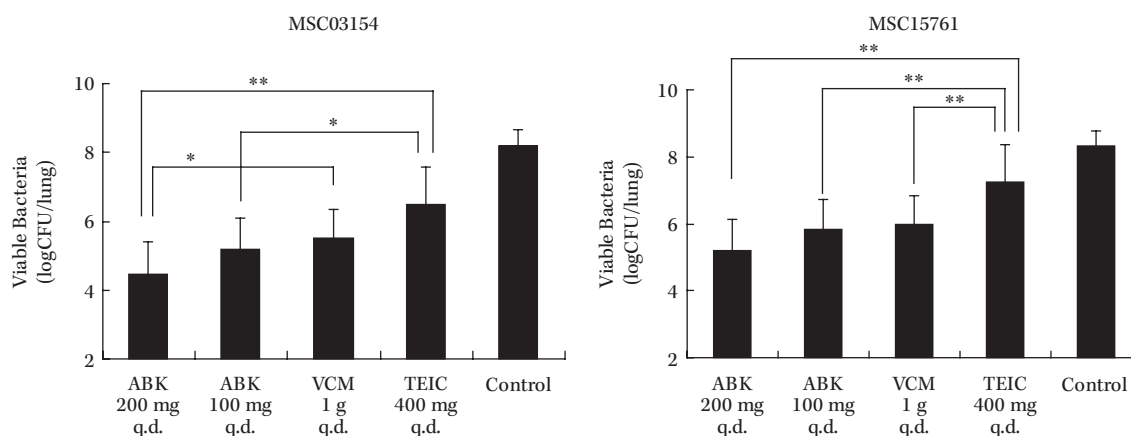


Fig. 1. Viable bacteria observed after subcutaneous administration of arbekacin, vancomycin, and teicoplanin to mice. MSC03154: ABK  $200 \text{ mg q.d.}$ , ABK  $100 \text{ mg q.d.}$ , VCM  $1 \text{ g q.d.}$ , and TEIC  $400 \text{ mg q.d.}$  differed significantly from control ( $p < 0.01$ ).

MSC15761: ABK  $200 \text{ mg q.d.}$ , ABK  $100 \text{ mg q.d.}$ , VCM  $1 \text{ g q.d.}$ , and TEIC  $400 \text{ mg q.d.}$  differed significantly from control ( $p < 0.01$ ).

\*  $p < 0.05$ , \*\*  $p < 0.01$ . The observed number of viable bacteria represents means  $\pm$  S.D. ( $n = 16$ ).

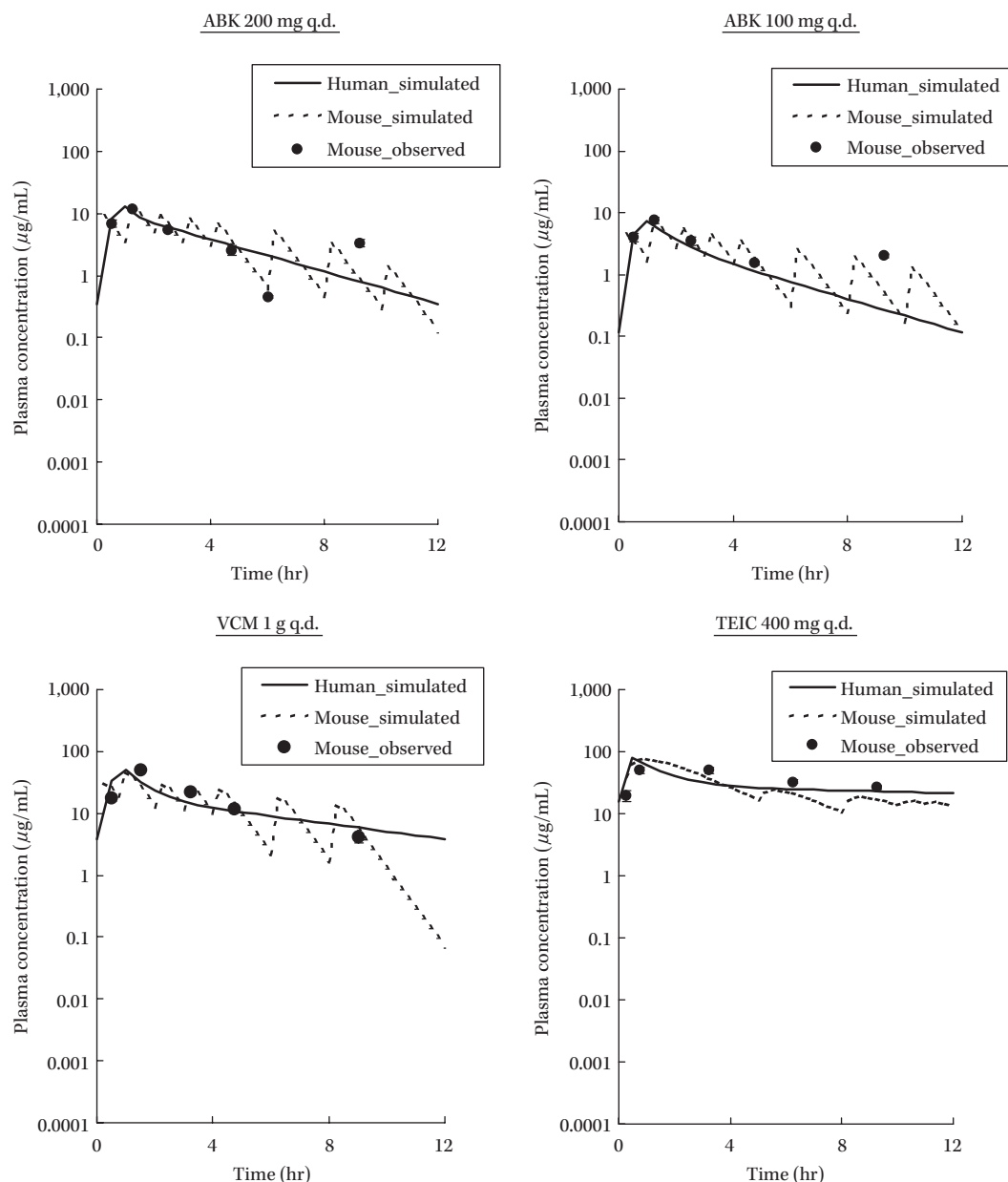


Fig. 2. Arbekacin, vancomycin, and teicoplanin concentration profiles in human and mouse plasma. Human simulated: simulated human plasma concentration profile. Mouse simulated: simulated mouse plasma concentration profile. Mouse observed: observed mouse plasma concentration. The observed mouse plasma concentration represents means±S.D (n = 3).

結果、肺ホモジネート添加群と非添加群の生菌数に差は認められなかった。よって、本実験の条件下では生菌数測定に対する生体成分の影響はないものと判断した。

#### 4) 有意差検定

肺内生菌数について薬物非投与（コントロール）群を対照として Steel の多重検定を行った。コントロール群と有意差が認められた群はさらに Tukey-Kramer の多重検定を行った。

#### 4. マウス肺感染モデルにおける各薬物の血漿および ELF 中濃度

MSC03154 を用いて作製したマウス肺感染モデルの血漿および ELF 中濃度を測定した。In vivo 有効性評価と同様の条件でマウスに各薬物を反復皮下投与した後に麻酔下で腹大動脈より採血し、血液を遠心分離して血漿を得た。また、採血後、肺胞洗浄液 (Bronchoalveolar lavage fluid, BALF) を採取した。各群 n = 2~3 とした。

#### 5. 定量および ELF 中濃度の算出

血漿中の ABK, VCM および TEIC 濃度を、TDX ア

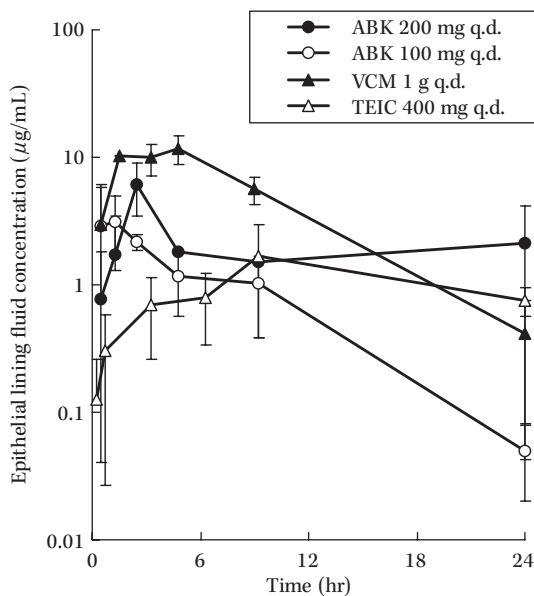


Fig. 3. Arbekacin, vancomycin, and teicoplanin concentration profiles in mouse epithelial lining fluid. Data represents means (n = 2) or means  $\pm$  S.D (n = 3).

ナライザー (アボットジャパン株式会社) を用いて蛍光偏光免疫法 (FPIA 法) により測定した (定量限界は, それぞれ ABK ;  $0.4 \mu\text{g/mL}$ , VCM ;  $2 \mu\text{g/mL}$ , TEIC ;  $2 \mu\text{g/mL}$ )。また, BALF 中の ABK, VCM および TEIC 濃度を, Liquid chromatograph/Mass spectrometry/Mass spectrometry (LC-MS/MS, Agilent) を用いて測定した (定量限界は, それぞれ ABK ;  $1 \text{ ng/mL}$ , VCM ;  $10 \text{ ng/mL}$ , TEIC ;  $2 \text{ ng/mL}$ )。

また, 以下の式<sup>11)</sup>に従って, BALF および血漿中尿素窒素濃度を用いて BALF 中薬物濃度を補正することで, ELF 中薬物濃度を算出した。

#### ELF 中薬物濃度

$$= \text{BALF 中薬物濃度} \times \text{血漿中尿素窒素濃度} / \text{BALF 中尿素窒素濃度}$$

BALF および血漿中尿素窒素濃度に関しては, 血液検査用尿素キット 尿素窒素 B-テストワコー (和光純薬工業株式会社) を用いて測定した。

### 6. Dynamic PK-PD 解析および肺内生菌数のシミュレーション

#### 1) 殺菌曲線の測定

Mueller-Hinton broth (MHB, Difco) で前培養した MSC03154 および MSC15761 株を MHB に約  $10^6$  CFU/mL となるよう接種して,  $35^\circ\text{C}$  で 2 時間振盪培養した。その後, 各薬物を所定濃度 (MSC03154 株については  $1/4$ ,  $1/2$ , 1 および 2 MIC, MSC15761 株については 1,

2 および 4 MIC) になるように加え, 薬物添加後, 所定時間 (MSC03154 株については 1 および 3 時間, MSC15761 株については 1, 3 および 5 時間) にサンプリングして生菌数を測定した。各濃度, 各時点の測定は,  $n=1$  とした。

#### 2) 殺菌曲線の解析および ELF 中薬物濃度に基づいた *in vivo* 肺内生菌数のシミュレーション

各薬物および菌株のそれぞれの組み合わせに対して, 薬物濃度と菌数の時間変化の関係式<sup>4,5,12)</sup>を用い, 殺菌曲線を解析し, 菌発育率 ( $\lambda$ ), 最大殺菌率 ( $\epsilon$ ), Hill 係数 ( $\gamma$ ) および最大効果の 50% を示す薬物濃度 ( $\text{EC}_{50}$ ) を WinNonlin Professional Edition Version 5.0.1 (Pharsight corporation) を用いて算出した。さらに, 肺内生菌数を連続的に計算することにより経時的な肺内生菌数を Excel (Microsoft) を用いてシミュレーションした。なお, 薬物の投与を想定した各群をそれぞれ, ABK 200 mg q.d., 100 mg q.d., VCM 1 g q.d. および TEIC 400 mg q.d. 想定群とし, 薬物非投与群を想定した群をコントロール想定群とした。また,  $t=0$  における肺内生菌数を  $10^6$  CFU/lung (= *in vivo* 有効性評価における初期の肺内生菌数) と仮定した。

## II. 結 果

### 1. ヒト血漿中濃度推移を再現した時のマウス肺感染モデルに対する各薬物の有効性

各薬物を投与開始 24 時間後の肺内生菌数を Fig. 1 に示した。

MSC03154 株については, 各群はコントロール群に対して有意に肺内生菌数を減少させた。薬物投与群間の比較では ABK 200 mg q.d. 群は TEIC 400 mg q.d. および VCM 1 g q.d. 群に対し有意に肺内生菌数を減少させた。また, ABK 100 mg q.d. 群は TEIC 400 mg q.d. 群に対して有意に肺内生菌数を減少させた。一方, VCM 1 g q.d. 群と TEIC 400 mg q.d. 群の肺内生菌数において有意な差は認められなかった。

MSC15761 株についても, MSC03154 株の場合と同様に, 各群はコントロール群に対して有意に肺内生菌数を減少させた。薬物投与群間の比較では, ABK 200 mg q.d., 100 mg q.d. および VCM 1 g q.d. 群は TEIC 400 mg q.d. 群に対し有意に肺内生菌数を減少させた。一方, ABK 200 mg q.d. 群と VCM 1 g q.d. 群, および ABK 100 mg q.d. 群と VCM 1 g q.d. 群間の肺内生菌数において有意な差は認められなかった。

### 2. 感染条件下における各薬物の血漿および ELF 中濃度推移

*In vivo* 有効性評価と同様の条件でマウスに各薬物を反復皮下投与後の血漿および ELF 中濃度を Fig. 2 および 3 に示した。本投与条件におけるマウス血漿中薬物濃度推移は, シミュレーションしたヒト血漿中濃度推移を再現していた。また, その際の ELF 中濃度推移は, VCM が最も高い値を示し, TEIC が他の 2 薬剤に比べて低値

MSC03154

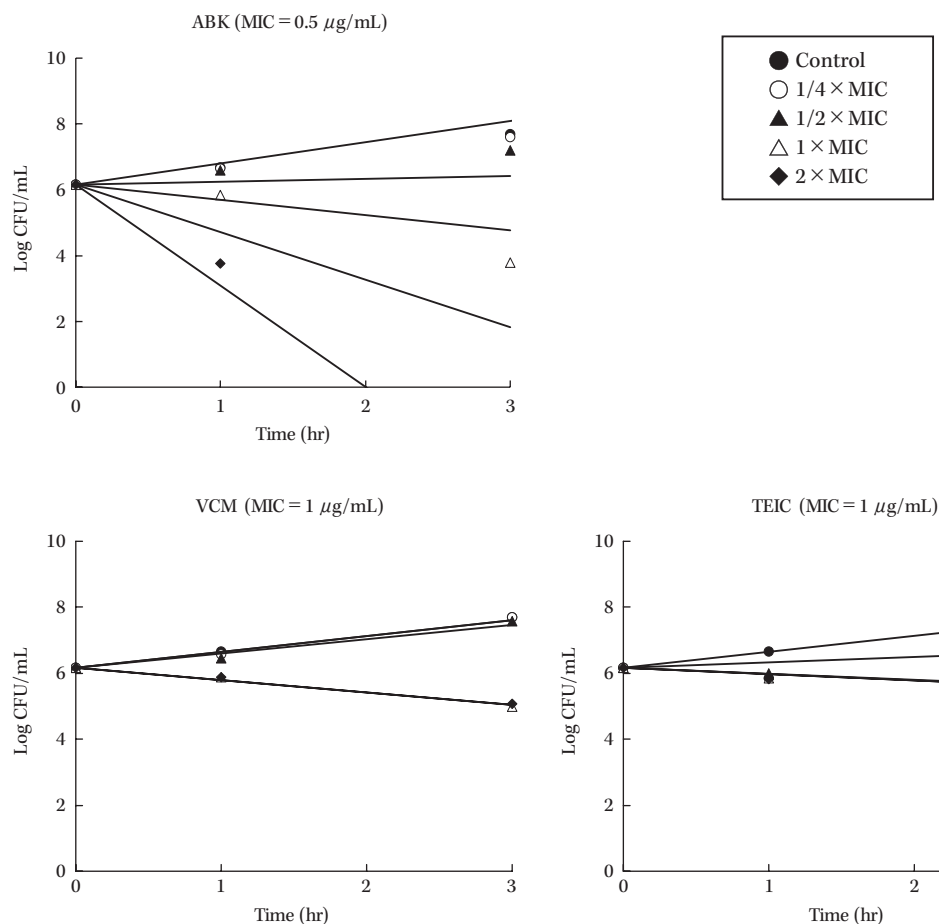


Fig. 4. Time-kill profiles for arbekacin, vancomycin, and teicoplanin against MRSA (MSC03154). Data is for single experiment with each concentration. Lines represent time-kill profiles of drugs based on dynamic pharmacodynamic parameters.

を示した。

### 3. Dynamic PK-PD 解析

殺菌曲線 (Fig. 4 および 5) を測定し, ABK, VCM および TEIC における  $\lambda$ ,  $\varepsilon$ ,  $\gamma$  および  $EC_{50}$  を求めた (Table 2)。さらに ELF 中濃度推移を用いて予測した各群の生菌数を Fig. 6 に示した。

MSC03154 株 および MSC15761 両株ともに, ABK 200 mg q.d., 100 mg q.d., VCM 1 g q.d. および TEIC 400 mg q.d. 想定群における 2 時間後の生菌数は, コントロール想定群に比べていずれの群においても *in vivo* 有効性評価と同様に生菌数の減少が予測された。また薬物間の有効性の差異に関しても, *in vivo* 有効性評価と同様に ABK 200 mg q.d. 想定群において優れた有効性が推定された。

### III. 考 察

近年, 抗菌薬の有効性の指標および用法用量設定の根拠として  $C_{max}/MIC$ ,  $AUC/MIC$ , Time above MIC とした PK-PD パラメータが用いられている<sup>1,13,14</sup>。そのた

め, モデル動物を用いてヒトにおける有効性を考察する場合, 薬物動態の種差を軽減するため, 近年, ヒトにおける血中濃度推移をモデル動物でシミュレーションした時の有効性が評価されつつある<sup>15</sup>。一方, 殺菌力の強い薬物では, MIC から想定される細菌学的有効性が殺菌力の弱い薬剤に比べて過小評価される<sup>16</sup>。よって, 殺菌力の異なる ABK, VCM および TEIC の有効性の差異を比較するには薬物動態および殺菌力を加味して論ずる必要がある。今回われわれは, ヒト血漿中薬物濃度推移をシミュレーションしたマウス肺感染モデルに対する各種抗 MRSA 薬の細菌学的効果を比較した。その結果, ヒトとモデル動物の薬物動態が異なる ABK, VCM および TEIC の有効性を評価できることが明らかとなった。さらに ELF 中薬物濃度と殺菌力に基づいた Dynamic PK-PD 解析を行い, *in vivo* における有効性を予測した結果 (Fig. 6), マウス肺感染モデルにおける有効性評価の結果 (Fig. 1) と良く相関した。

今回作製したマウス肺感染モデルにおいてはヒトにお

MSC15761

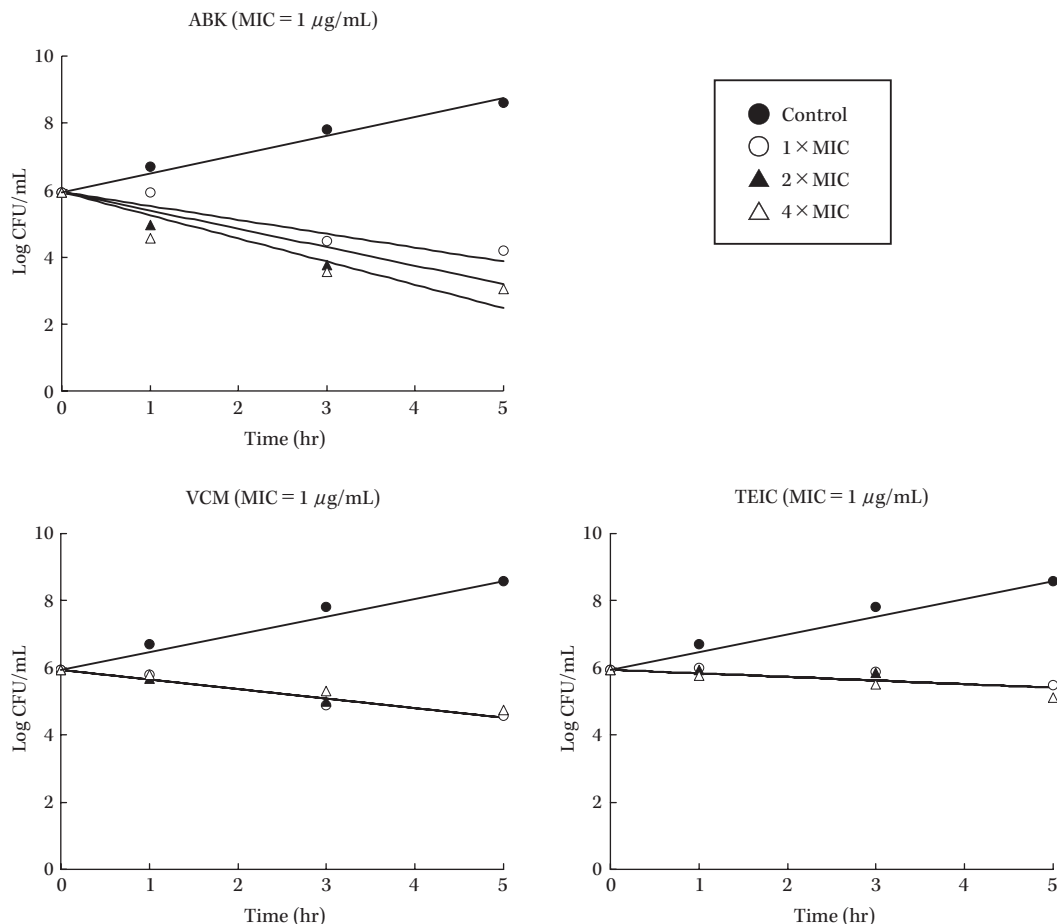


Fig. 5. Time-kill profiles for arbekacin, vancomycin, and teicoplanin against MRSA (MSC15761). Data is for single experiment with each concentration. Lines represent time-kill profiles of drugs based on dynamic pharmacodynamic parameters.

Table 2. Dynamic pharmacokinetic-pharmacodynamic parameters of arbekacin, vancomycin, and teicoplanin

Group	Bacteria	$\lambda$ 1/hr	$\varepsilon$ 1/hr	$\gamma$	EC <sub>50</sub> µg/mL
ABK	MSC03154	1.43	50.47	0.987	10.9
	MSC15761	1.29	7.88	0.267	31.3
VCM	MSC03154	1.17	2.00	17.0	0.592
	MSC15761	1.29	1.93	10.6	0.191
TEIC	MSC03154	1.18	1.60	6.54	0.247
	MSC15761	1.29	1.53	8.51	0.121

ける血漿中薬物濃度推移が良好にシミュレートされており (Fig. 2), 本実験系がヒトとマウスで薬物動態の異なる ABK, VCM および TEIC の細菌学的有効性を比較するうえで妥当な評価系であることが確認された。マウス肺感染モデルに各薬物のヒトにおける血漿中濃度推移をシミュレートした時, MSC03154 株については VCM および TEIC, MSC15761 株については TEIC に対して ABK が有意に優れた肺内生菌数減少作用を示した。本結

果は, 清水らの, ABK が肺炎に対して VCM および TEIC に比べて優れた臨床効果を示したという報告<sup>17)</sup>を支持するものである。

一方, マウス肺感染モデルにおける血漿および ELF 中薬物濃度推移は, ABK に比べて VCM が高く推移した。よって, 本研究に用いた 3 薬剤の肺内生菌数減少作用は, MIC, 血漿中濃度および ELF 中濃度では説明できないことが明らかとなった。このことから, 有効性を推定するためには, 薬物濃度推移に伴う殺菌力の変化を考慮する必要があると考えられた<sup>1,5)</sup>。

薬物と細菌の薬理学的関係を表現することのできる Dynamic PK-PD 解析によって, ある薬物濃度推移の時の経時的な菌数変化を予測することが可能となることが報告されている<sup>5)</sup>。本解析法を用いることにより, 薬物の有効性の特徴 (濃度依存性, 時間依存性) を考慮して薬物の有効性を比較することができると考えられる。本試験において, VCM に比べて ABK の血漿中および ELF 中濃度推移は低値であったが, Dynamic PK-PD 解析よ

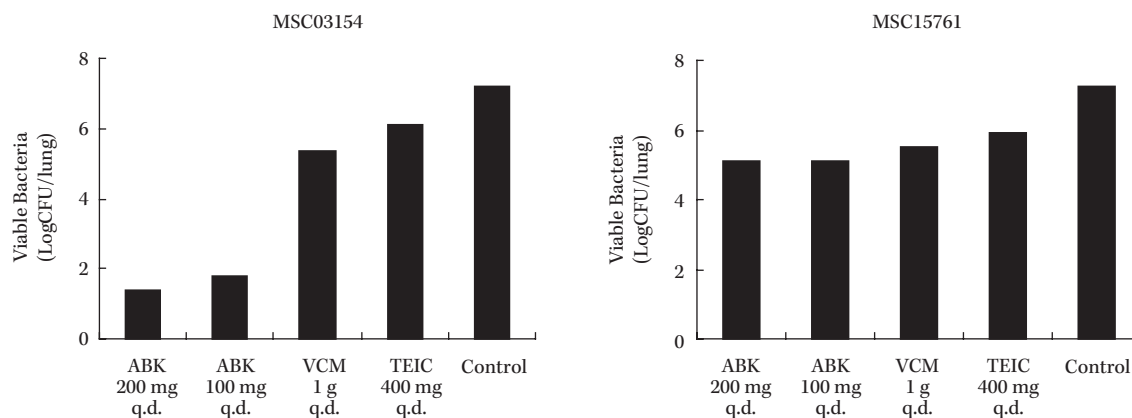


Fig. 6. Viable bacteria simulated after subcutaneous administration of arbekacin, vancomycin, and teicoplanin to mice.

Viable bacteria were estimated by dynamic pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis. Each data point represents viable bacteria 2 hr after arbekacin, vancomycin, and teicoplanin administration to mice.

り予測された有効性は ABK が優れており (Fig. 6), *in vivo* における有効性と一致した (Fig. 1)。今後、抗 MRSA 薬のなかでも静菌的な薬剤である linezolid<sup>18)</sup> や殺菌力の強い daptomycin<sup>19)</sup> など他の系統の薬物の *in vivo* 有効性と臨床成績との関係も加えて検討し、本法の有用性をさらに検証する必要があると考えられる。

ABK 100 mg を 1 日 2 回投与した場合 (ABK 100 mg b.i.d.) に比べて ABK 200 mg を 1 日 1 回投与した場合 (ABK 200 mg q.d.) のほうが高い最高血漿中濃度が得られる<sup>9,20,21)</sup>。アミノグリコシド抗生物質の殺菌作用は濃度依存的に増加するため、ABK 100 mg b.i.d. に比べて ABK 200 mg q.d. は優れた有効性が期待できる<sup>22,23)</sup>。本結果においても、ABK 100 mg q.d. 群に比べて ABK 200 mg q.d. 群のマウス肺感染モデルに対する優れた有効性が確認できた。このことから、マウス肺感染モデルに対する有効性についても、 $C_{max}$  の上昇に伴い有効性が高まることが示唆された。しかしながら、マウス肺感染モデルにおいて再現したのは ABK を 1 日 1 回 200 または 100 mg 投与した時のヒト血漿中濃度推移である。そのため、 $C_{max}$  だけでなく、AUC についても、100 mg q.d. 群に比べて 200 mg q.d. 群が高い値となった。今後は、ABK 100 mg を 1 日 2 回投与した時のヒト血漿中濃度推移をマウス肺感染モデルにシミュレーションしたうえで有効性を評価し、臨床成績との比較を行いたい。

一方、マウスに ABK を 1 日 1 回 4 mg/kg 静脈内投与した場合、2 mg/kg を 1 日 2 回、および 1.33 mg/kg を 1 日 3 回投与した場合に比べて腎臓中 ABK 濃度が低値であったことから<sup>24)</sup>、1 日 1 回投与による腎障害の軽減が予想される。臨床においても、全国 30 の医療機関にて実施された MRSA 感染症患者を対象とした ABK 200 mg 1 日 1 回投与方法での臨床薬理試験 (19 症例)、および 2006 年 1 月から 2007 年 2 月にかけて実施された TDM 施行

患者を対象とした特定使用成績調査 (250 症例) から、ABK 150~200 mg (成人) および 4~6 mg/kg (小児) 1 日 1 回投与によって、より高い  $C_{max}$  が得られ、かつトラフ値を 2  $\mu$ g/mL 未満にコントロールすることが可能であり、すなわち、MRSA 肺炎および敗血症に対して高い有効性と安全性が得られることが確認されている<sup>23)</sup>。

以上より、マウス肺感染モデルにおいてヒト血漿中薬物濃度をシミュレートすることにより、薬物動態または作用機序の異なる ABK、VCM および TEIC の有効性を評価できることが明らかとなった。さらに、ELF 中濃度および殺菌曲線に基づいた Dynamic PK-PD 解析は、抗 MRSA 薬の有効性を予測するのに有用な方法であると考えられた。

#### 文 献

- 1) Craig WA: Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men. *Clin Infect Dis* 1998; 26: 1-10
- 2) Boswell F J, Wise R: Advances in the macrolides and quinolones. *Infect Dis Clin North Am* 1998; 12: 647-70
- 3) Pea F, Viale P: The antimicrobial therapy puzzle: could pharmacokinetic-pharmacodynamic relationships be helpful in addressing the issue of appropriate pneumonia treatment in critically ill patients? *Clin Infect Dis* 2006; 42: 1764-71
- 4) Muller-Serieys C, Andrews J, Vacheron F, Cantaloube C: Tissue kinetics of telithromycin, the first ketolide antibacterial. *J Antimicrob Chemother* 2004; 53: 149-57
- 5) Sato N, Suzuki H, Hayashi H, Shibasaki S, Sugano T, Maebashi K, et al: New concept and a theoretical consideration of the mechanism-based pharmacokinetics/pharmacodynamics (PK/PD) modeling for antimicrobial agents. *Jpn J Antibiot* 2008; 61: 314-38
- 6) Mueller M, de la Peña A, Derendorf H: Issues in pharmacokinetics and pharmacodynamics of anti-infective agents: kill curves versus MIC. *Antimicrob*

- Agents Chemother 2004; 48: 369-77
- 7) Kumon H, Mizuno A, Nasu Y, Tsugawa M, Kishi M, Ohmori H: Pharmacokinetics of arbekacin in healthy volunteers and patients with renal insufficiency. *Jpn J Antibiot* 1989; 42: 200-7
  - 8) 中島光好, 金丸光隆, 澤居米市, 橋本泰行: Teicoplanin の臨床第 I 相試験および histamine 遊離に関する検討。日化療会誌 1993; 41 (S-2): 88-102
  - 9) Totsuka K, Shimizu K, Mitomi N, Niizato T, Araake M: Evaluation of once-daily administration of arbekacin. Experimental study and determination of pharmacokinetic properties in man. *Jpn J Antibiot* 1994; 47: 676-92
  - 10) 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。日化療会誌 1992; 40: 210-23
  - 11) Aoki M, Iguchi M, Hayashi H, Suzuki H, Shibasaki S, Kurosawa T, et al: Proposal of membrane transport mechanism of protein-unbound ulifloxacin into epithelial lining fluid determined by improved microdialysis. *Biol Pharm Bull* 2008; 31: 1773-7
  - 12) Mouton R W, Vinks A A: Pharmacokinetic/pharmacodynamic modelling of antibacterials *in vitro* and *in vivo* using bacterial growth and kill kinetics: the minimum inhibitory concentration versus stationary concentration. *Clin Pharmacokinet* 2005; 44: 201-10
  - 13) 佐藤正一, 斉藤佳子: Pharmacokinetics/Pharmacodynamics に基づく Vancomycin 投与設計の有用性。日化療会誌 2007; 55: 220-4
  - 14) Sugano T, Morita J, Yoshida T, Yamada K, Shimizu A, Itahashi K, et al: Unique pharmacokinetic/pharmacodynamic property of a novel carbapenem, tebipenem, in murine thigh and lung infection models. 45th ICAAC 2005; F-1448
  - 15) Kim A, Banevicius M A, Nicolau D P: In vivo pharmacodynamic profiling of doripenem against *Pseudomonas aeruginosa* by simulating human exposures. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52: 2497-502
  - 16) Mueller M, de la Peña A, Derendorf H: Issues in pharmacokinetics and pharmacodynamics of anti-infective agents: kill curves versus MIC. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 369-77
  - 17) 清水喜八郎, 相川直樹, 谷川原祐介, 賀来満夫, 今栄雅文, 西澤宣典, 他: 本邦における抗 MRSA 薬 arbekacin を中心とした使用実態。日化療会誌 2003; 51: 717-30
  - 18) 小松充孝, 田島 裕, 伊藤輝代, 山城雄一郎, 平松啓一: 化学発光および呈色試薬を用いたメチシリン耐性黄色ブドウ球菌に対する linezolid の抗菌活性の評価。日化療会誌 2006; 54: 102-10
  - 19) LaPlante K L, Rybak M J: Impact of high-inoculum *Staphylococcus aureus* on the activities of nafcillin, vancomycin, linezolid, and daptomycin, alone and in combination with gentamicin, in an *in vitro* pharmacodynamic model. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 4665-72
  - 20) 山本 敬, 小山 優, 中川圭一: HBK の臨床第一相試験。Chemotherapy 1986; 34 (S-1): 104-16
  - 21) 相川直樹, 河野 茂, 賀来満夫, 渡辺 彰, 山口恵三, 谷川原祐介: MRSA 感染症患者に対する arbekacin 200 mg 1 日 1 回投与の治療効果—臨床薬理試験。日化療会誌 2008; 56: 299-311
  - 22) 松野恒夫: 抗 MRSA 薬アルベカシンの血中濃度と臨床効果。Deutsche Medizinische Wochenschrift 日本語翻訳版 1996; 18: 1005-7
  - 23) 戸塚恭一: ABK 1 日 1 回投与 (once a day 投与) の承認に寄せて。日化療会誌 2008; 56: i-ii
  - 24) Murakami S, Nagai J, Fujii K, Yumoto R, Takano M: Influences of dosage regimen and co-administration of low-molecular weight proteins and basic peptides on renal accumulation of arbekacin in mice. *J Antimicrob Chemother* 2008; 61: 658-64



Pharmacokinetic-pharmacodynamic (PK-PD) analysis of anti-MRSA drugs based on their human plasma concentration profiles and penetration into the ELF in a mouse model of MRSA lung infection

Makoto Aoki<sup>1)</sup>, Masashi Niida<sup>2)</sup>, Atsuyuki Shimizu<sup>3)</sup>, Shiro Sakakibara<sup>1)</sup>, Nobuo Sato<sup>1)</sup>, Hiroyuki Hayashi<sup>1)</sup>, Hisashi Suzuki<sup>1)</sup>, Shigeki Shibasaki<sup>1)</sup>, Takashi Ida<sup>1)</sup>, Kazunori Maehashi<sup>1)</sup> and Takashige Kuraki<sup>4)</sup>

<sup>1)</sup> Pharmaceutical Research Center, Meiji Seika Kaisha, Ltd., 760 Morooka, Kohoku-ku, Yokohama, Kanagawa, Japan

<sup>2)</sup> Product Management & Promotion Dept., Meiji Seika Kaisha, Ltd.

<sup>3)</sup> Agricultural & Veterinary Division, Meiji Seika Kaisha, Ltd.

<sup>4)</sup> Fukuoka University Chikushi Hospital

We evaluated the efficacy of arbekacin(ABK), vancomycin(VCM), and teicoplanin(TEIC) in a mouse model of MRSA lung infection in which a drug concentration profile was produced to mimic that in humans (ABK 200 mg q.d., ABK 100 mg q.d., VCM 1 g q.d., and TEIC 400 mg q.d.).

Two types of MRSA, MSC03154 and MSC15761, isolated from clinical sources were used. ABK, VCM, and TEIC MICs were 0.5, 1, and 1  $\mu\text{g}/\text{mL}$  for MSC03154 and 1, 1, and 1  $\mu\text{g}/\text{mL}$  for MSC15761, respectively.

The viable bacterial count of MSC03154 in the lung tissues was significantly decreased in the ABK 200 mg q.d. group compared to that in the VCM 1 g q.d. group or TEIC 400 mg q.d. group.

The reduction rates of MSC15761 were significantly higher in the groups of ABK 200 mg q.d., ABK 100 mg q.d., and VCM 1 g q.d. than in the TEIC 400 mg q.d. group.

Dynamic PK-PD analysis based on drug concentrations in the epithelial lining fluid(ELF) and the time-kill curves demonstrated different drug efficacy as described in the above *in vivo* results.

In conclusion, we produced a similar anti-MRSA drug concentration profile in the mouse model of MRSA lung infection to that in humans, and evaluated the efficacy of ABK, VCM, and TEIC, each of which has different pharmacokinetics and mechanism of action. Our results suggested that dynamic PK-PD analysis based on drug concentration in the ELF and the time-kill curves are a useful tool in predicting anti-MRSA drug efficacy.