

キノロン系抗菌薬 pazufloxacin の *in vitro* および *in vivo* 基礎的評価

宮崎修一・高橋明宏・金子康子・辻 明良・山口恵三・五島瑛智子*

東邦大学医学部微生物学教室*

(*現 東邦大学医療短期大学)

Pazufloxacin(PZFX) の *in vitro*, *in vivo* 抗菌活性を ciprofloxacin(CPFX), ofloxacin(OFLX), sparfloxacin(SPFX), tosufloxacin(TFLX) と比較評価し, 以下の成績を得た。

Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* を含む *Staphylococcus* 属に対し, PZFX は SPFX および TFLX について強い抗菌活性を示し, *Streptococcus* 属に対しては CPFX や OFLX と同等の抗菌力であった。*Providencia rettgeri* を除く腸内細菌科に属する菌種に対する PZFX の MIC₉₀ は 2 µg/ml 以下であり, CPFX と同等かやや強い抗菌力を示した。ブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌に対する本剤の抗菌力は CPFX と同等であった。

Pseudomonas aeruginosa の増殖曲線に及ぼす影響では PZFX は短時間に強い殺菌効果を示した。さらにヒト血中濃度推移を再現した *in vitro* pharmacokinetic model では PZFX は OFLX より 3 時間長く再増殖を抑制した。

S. aureus 2 株およびグラム陰性桿菌 4 株によるマウス全身感染モデルにおいて, PZFX の ED₅₀ 値は 0.01~0.32mg/mouse となり, 本剤の治療効果は *S. aureus* 2 株および *Klebsiella pneumoniae* 3K-25 株感染群では SPFX, *P. aeruginosa* E7 株感染群では CPFX および TFLX に劣るものの, 他の対照抗菌薬より優れていた。*K. pneumoniae* 3K-25 による呼吸器感染および *Escherichia coli* TMS3 株による尿路感染モデルにおいて, PZFX は SPFX よりやや劣るものの, 他の対照薬剤と同等か優れた治療効果を示した。*P. aeruginosa* KU-1 株による尿路感染モデルでは, PZFX が最も優れた治療効果を得た。

マウスにおける体内動態では, PZFX は血清中, 肺および腎において速やかに (15~30 分後) 最高濃度に達し, 最高濃度値は対照薬剤 (CPFEX, OFLX, SPFX および TFLX) よりも高かった。また血清中, 肺および腎における PZFX の半減期は OFLX とほぼ同程度であった。

Key words : PZFX, ニューキノロン, MIC, 治療効果

富山化学工業株式会社で開発された pazufloxacin (PZFX) はピリド [1,2,3-de][1,4] ベンゾオキサジン環の 10 位に 1-アミノシクロプロピル基を有する新しいニューキノロン系抗菌薬である。本剤はグラム陽性菌および *Pseudomonas aeruginosa* を含むグラム陰性菌に対し, 広範囲な抗菌スペクトルと強い抗菌力を有すると報告されている¹⁾。一方, ニューキノロン系で問題となりやすい副作用に関し, 本剤は選択毒性に優れ, 中枢神経および循環器系に対する作用が弱いことが特長の一つであるといわれている²⁾。

今回, PZFX の *in vitro* および *in vivo* 抗菌力およびマウスにおける体内動態を ciprofloxacin(CPFX), ofloxacin (OFLX), sparfloxacin(SPFX), tosufloxacin(TFLX) と比較評価したので, その成績を報告する。

I 材料と方法

1. 使用菌株

東邦大学医学部微生物学教室保存の標準菌株および

1988 年から 1992 年の間に臨床材料から分離されたグラム陽性菌およびグラム陰性菌を使用した。

2. 使用抗菌薬

PZFX(1000µg/mg, 富山化学工業), CPFX(840µg/mg, バイエル薬品), OFLX(1000µg/mg, 第一製薬), SPFX(1000µg/mg, 大日本製薬), TFLX(1000µg/mg, 富山化学工業)を用いた。

3. 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定

MIC 測定は, 日本化学療法学会により設定された微量液体希釈法³⁾に準じて実施した。前培養には Mueller-Hinton broth(MHB, Difco), MIC 測定には Ca イオンを 50 mg/l, Mg イオンを 25mg/l 添加した MHB(cation adjusted Mueller-Hinton broth: CAMHB)を用いた。なお, 下記の菌種については, 寒天平板希釈法⁴⁾にて MIC 測定した。*Streptococcus* 属では, 前培養および MIC 測定用培地として Mueller-Hinton agar(MHA, Difco) に 5%(v/v) 馬脱繊維血液を添加した血液寒天平板を用いた。*Haemophilus in-*

fluenzae では、MHA に 5% (v/v) 馬脱繊維血液を添加して作製したチョコレート寒天平板を用いた。*Bordetella pertussis* では、Bordet-Gengou agar base (Difco) に 10% (v/v) glycerol および 15% (v/v) 馬脱繊維血液を添加した血液寒天平板を用いた。嫌気性菌については、日本化学療法学会嫌気性菌 MIC 測定法⁹⁾に従い、GAM 寒天培地 (日水) を用い、嫌気培養装置 (Forma 社製) にて 48 時間培養した。

4. 増殖曲線に及ぼす抗菌薬の影響

P. aeruginosa E7 株を MHB にて 37°C、約 20 時間培養後、新鮮 MHB で 10000 倍希釈し、37°C で約 1 時間振とう培養した。この培養液に PZFX および対照抗菌薬をそれぞれ最終濃度が 1/4, 1/2, 1, 2 および 4MIC になるように添加後、37°C で振とう培養し、1, 2, 4, 6 および 24 時間目の生菌数を測定した。

5. *In vitro* pharmacokinetic system を用いた抗菌活性

本実験に用いた pharmacokinetic system は、Grasso⁶⁾、Nishida⁷⁾ のモデルを応用した希釈型である。One-compartment open model に基づき、コンピューター制御により 3 種類のポンプを作動させ、MHB 中の PZFX または OFLX の濃度を連続的に調整し、第 I 相試験で得られた健康成人の血中濃度推移 (200mg 経口単回投与時) を再現させた。この培地に初めて対数増殖期の *P. aeruginosa* E7 株を約 10^6 /ml になるように接種し、スターラーで攪拌させながら 37°C に保ち、コンピューター制御されたポンプにより 1 時間毎にサンプリングした。サンプルは生菌数測定まで 4°C で冷却した。生菌数測定には MHA を用いた。

6. マウス全身感染モデルにおける治療効果

マウスは ICR 系、雄、4 週齢、体重 20 ± 1 g を 1 群 6 匹使用した。使用菌株は、*Staphylococcus aureus* Smith, methicillin-resistant *S. aureus* No. 17 (MRSA: 2% NaCl 添加 CSMHB における oxacillin の MIC: $128 \mu\text{g}/\text{ml}$)、*Escherichia coli* C11、*Klebsiella pneumoniae* 3K-25、*Serratia marcescens* No. 2 および *P. aeruginosa* E7 をそれぞれ用いた。菌株を Heart infusion agar (HIA, Difco) 平板で 18 時間培養後、比色計 (日立) を用いて生理食塩液で所定の菌数に調整し、さらに 10% (w/v) gastric mucin (Difco) を等量加え (*E. coli* C11 を除く)、腹腔内接種した。感染 1 時間後に各薬剤をそれぞれ経口投与し、7 日間観察し、マウスの生死から van der Waerden 法により ED₅₀ を算出した。

7. マウス局所感染モデルにおける治療効果

呼吸器感染には、ICR 系、雄、4 週齢、体重 20 ± 1 g のマウス (1 群: 8 匹) を使用した。*K. pneumoniae* 3K-25 株を HIA 平板で 18 時間培養後、生理食塩液にて所定の菌量に調整し、宮崎らの方法⁸⁾により経鼻感染し、6 時間、1 日、2 日および 3 日後の計 4 回各薬剤をそれぞれ

0.0625mg/mouse, 0.25mg/mouse または 1.0mg/mouse 経口投与した。感染 5 日後に肺を無菌的に摘出し、生理食塩液を 2ml 加えホモジナイズし、HIA 平板で生菌数を測定した。

上行性尿路感染には、上記の雌マウス (1 群: 8 匹および 10 匹) を用いた。*E. coli* TMS3、*P. aeruginosa* KU-1 を HIA 平板で 18 時間培養後、所定の菌数に生理食塩液で調整し、大森らの方法⁹⁾により経尿道的に感染後、24 時間目より 1 日 2 回、3 日間各薬剤をそれぞれ 0.125mg/mouse, 0.5mg/mouse または 2.0mg/mouse 経口投与した。最終投与 24 時間後に両腎を無菌的に摘出し、呼吸器感染実験同様に生菌数を測定した。

8. 体内動態

ICR 系、雄、4 週齢、体重 20 ± 1 g のマウスを 1 群 5 匹使用した。PZFX および対照薬剤 (CPF, OFL, SPFX および TFL) を 0.5% (w/v) カルボキシメチルセルロース (和光純薬) 溶液に懸濁し、50mg/kg になるようにマウスに経口投与し、15 分、30 分、60 分、120 分、240 分および 360 分後にエーテル麻酔下で腋窩静脈より採血し、遠心分離により血清を得た。また同時に肺および腎を摘出し、2ml の生理食塩液を加えてホモジナイズし、遠心分離により上清を得た。これら各試料中の薬剤濃度は、検定菌として *E. coli* kp、測定用培地として MHA (Difco) を用いた薄層ディスク法にて測定した。なお、検量線は、血清中薬剤濃度測定時にはマウス血清にて調整し、肺および腎内薬剤濃度測定時には 1/15M リン酸塩緩衝液 (pH7.0) にて調製した。

II. 結 果

1. 抗菌スペクトル

好気性グラム陽性、陰性菌 24 菌種 29 株および嫌気性菌 16 菌種 17 株に対する PZFX の抗菌力は、グラム陽性菌では OFLX と同等、陰性菌および嫌気性菌では CPF と同等であった (Table 1~3)。

2. 臨床分離株に対する抗菌力

各種臨床分離株に対する PZFX および対照薬剤の抗菌力を Table 4 に示した。

Methicillin-susceptible *S. aureus* 24 株および MRSA 34 株 (2% NaCl 添加 CSMHB における oxacillin の MIC が $4 \mu\text{g}/\text{ml}$ 以上を示す *S. aureus*) に対する PZFX の MIC₅₀ はそれぞれ $0.25 \mu\text{g}/\text{ml}$ および $0.5 \mu\text{g}/\text{ml}$ であり、PZFX の抗菌活性は TFLX, SPFX よりも 2~4 倍劣り、CPF, OFLX よりも 2~4 倍優れていた。OFLX 耐性 MRSA 27 株 (OFLX の MIC が $8.0 \mu\text{g}/\text{ml}$ 以上を示す MRSA) に対する PZFX の MIC₅₀ は $32 \mu\text{g}/\text{ml}$ であり、最も強い抗菌力を示したが、対照薬剤同様交差耐性が認められた。

Staphylococcus epidermidis 30 株に対する PZFX の MIC₅₀ は、TFLX と同様 $4.0 \mu\text{g}/\text{ml}$ であり、本剤の抗菌力は SPFX よりも 2 倍弱く、CPF, OFLX よりも 2 倍強

かった。

Streptococcus pyogenes 38 株および *Streptococcus pneumoniae* 31 株に対する PZFX の MIC₉₀ はそれぞれ 1.56 μg/ml および 3.13 μg/ml であり, 本剤は対照薬剤に比べ 2~16 倍弱い抗菌活性であった。

Enterococcus faecalis 38 株に対する PZFX の MIC₉₀ は, OFLX と同様 64 μg/ml であり, CPF₉₀, SPFX に比べそれぞれ 2 倍および 8 倍劣っていた。

E. coli 31 株, *Shigella* spp. 28 株および *Salmonella* spp. 34 株に対する PZFX の MIC₉₀ は, CPF₉₀, SPFX および

TFLX と同様 ≤0.063 μg/ml であり, *Shigella* spp. および *Salmonella* spp. に対しては OFLX より強かった。

Citrobacter freundii 34 株に対する PZFX の MIC₉₀ は 0.25 μg/ml であり, 本剤の抗菌力は CPF₉₀(MIC₉₀: 0.125 μg/ml) に次いで他剤より 4~8 倍強かった。

K. pneumoniae 30 株に対する PZFX の MIC₉₀ は, CPF₉₀ および TFLX と同様 0.25 μg/ml であり, 本剤の抗菌力は OFLX および SPFX よりもそれぞれ 8 倍および 2 倍強かった。

Klebsiella oxytoca 30 株および *Enterobacter cloacae* 30 株

Table 1. Antibacterial spectrum of pazufloxacin and other drugs against aerobic gram-positive bacteria

Test strain	MIC (μg/ml) ^{a)}				
	pazufloxacin	ciprofloxacin	ofloxacin	sparfloxacin	tosufloxacin
<i>M. luteus</i> ATCC 9341	1.0	2.0	2.0	1.0	1.0
<i>S. aureus</i> 209p	0.25	0.5	0.5	≦0.063	≦0.063
<i>S. aureus</i> ATCC 29213	0.125	0.25	0.25	≦0.063	≦0.063
<i>S. aureus</i> Smith	≦0.063	≦0.063	0.125	≦0.063	≦0.063
<i>S. epidermidis</i> ATCC 12228	0.25	0.25	0.5	0.125	≦0.063
<i>S. pyogenes</i> ATCC 19615 ^{b)}	0.78	0.2	0.78	0.2	0.1
<i>S. pneumoniae</i> type II ^{b)}	1.56	0.78	0.78	0.39	0.1
<i>S. pneumoniae</i> type III ^{b)}	1.56	0.78	1.56	0.39	0.2
<i>E. faecalis</i> ATCC 29212	2.0	0.5	2.0	0.25	0.25
<i>E. faecalis</i> 64	2.0	0.5	2.0	0.25	0.25
<i>E. faecalis</i> ATCC 33186	2.0	1.0	2.0	0.5	0.25
<i>B. subtilis</i> ATCC 6633	≦0.063	≦0.063	≦0.063	≦0.063	≦0.063

a): Broth microdilution method

Medium: Cation Adjusted Mueller-Hinton Broth (CAMHB, Ca⁺⁺ 50 mg/l, Mg⁺⁺ 25 mg/l, MHB: Difco)
Inoculum size: 10⁵ CFU/ml (10⁴ CFU/well)

b): Agar dilution method

Medium: Mueller-Hinton agar (MHA, Difco) supplemented with 5% horse blood
Inoculum size: One loopful of bacterial suspension (10⁶ cells/ml)

Table 2. Antibacterial spectrum of pazufloxacin and other drugs against aerobic gram-negative bacteria

Test strain	MIC (μg/ml) ^{a)}				
	pazufloxacin	ciprofloxacin	ofloxacin	sparfloxacin	tosufloxacin
<i>E. coli</i> NIHJ JC-2	≦0.063	≦0.063	≦0.063	≦0.063	≦0.063
<i>S. typhi</i> S60	≦0.063	≦0.063	≦0.063	≦0.063	≦0.063
<i>C. freundii</i> 2	≦0.063	≦0.063	≦0.063	≦0.063	≦0.063
<i>K. pneumoniae</i> IFO 3512	≦0.063	≦0.063	0.125	≦0.063	≦0.063
<i>E. cloacae</i> ATCC 23355	≦0.063	≦0.063	≦0.063	≦0.063	≦0.063
<i>S. marcescens</i> IFO 12648	≦0.063	≦0.063	0.125	0.125	≦0.063
<i>P. mirabilis</i> 1287	≦0.063	≦0.063	≦0.063	0.125	≦0.063
<i>P. vulgaris</i> IFO 3851	≦0.063	≦0.063	≦0.063	0.5	0.125
<i>P. inconstans</i> IFO 12930	≦0.063	≦0.063	0.25	0.25	0.125
<i>P. rettgeri</i> IFO 13501	≦0.063	≦0.063	≦0.063	≦0.063	≦0.063
<i>M. morgani</i> IFO 3848	≦0.063	≦0.063	≦0.063	≦0.063	≦0.063
<i>V. cholerae</i> WLL	4.0	1.0	4.0	0.25	0.5
<i>P. aeruginosa</i> IFO 3445	0.125	0.125	1.0	1.0	0.25
<i>P. putida</i> ATCC 17464	0.25	≦0.063	0.5	0.5	≦0.063
<i>A. calcoaceticus</i> NCTC 7488	≦0.063	≦0.063	≦0.063	≦0.063	≦0.063
<i>A. faecalis</i> NCTC 655	1.0	4.0	4.0	8.0	16
<i>A. xyloxydans</i> TMS 73	2.0	8.0	32	8.0	32

a): Broth microdilution method

Medium: Cation Adjusted Mueller-Hinton Broth (CAMHB, Ca⁺⁺ 50 mg/l, Mg⁺⁺ 25 mg/l, MHB: Difco)
Inoculum size: 10⁵ CFU/ml (10⁴ CFU/well)

Table 3. Antibacterial spectrum of pazufloxacin and other drugs against anaerobic bacteria

Test strain	MIC ($\mu\text{g/ml}$) ^{a)}				
	pazufloxacin	ciprofloxacin	ofloxacin	sparfloxacin	tosufloxacin
<i>P. anaerobius</i> ATCC 27337	0.39	0.78	0.78	0.78	0.10
<i>P. magnus</i> ATCC 29328	0.78	0.39	0.78	0.10	0.10
<i>P. asaccharolyticus</i> ATCC 14963	12.5	0.78	6.25	0.20	0.10
<i>E. lentum</i> GAI 7506	0.20	0.10	0.39	0.05	0.05
<i>E. limosum</i> ATCC 8486	0.20	0.10	0.39	0.05	0.05
<i>E. aerofaciens</i> GAI 5570	1.56	1.56	1.56	1.56	0.78
<i>C. botulinum</i> A62	0.05	0.20	0.39	0.025	0.05
<i>C. botulinum</i> B okra	0.05	0.10	0.20	0.025	0.05
<i>C. difficile</i> ATCC 17859	3.13	12.5	6.25	1.56	1.56
<i>C. histolyticum</i> GAI 5608	3.13	3.13	1.56	0.39	0.78
<i>C. perfringens</i> NCTC 4969	0.10	0.39	0.78	0.10	0.20
<i>B. fragilis</i> GM 7000	3.13	6.25	3.13	0.78	0.39
<i>B. vulgatus</i> ATCC 29327	3.13	25	6.25	0.78	0.39
<i>F. nucleatum</i> ATCC 25586	1.56	3.13	3.13	0.78	0.39
<i>F. varium</i> GAI 5560	3.13	12.5	25	6.25	3.13
<i>F. mortiferum</i> VPI 4249	1.56	3.13	3.13	0.78	0.78
<i>V. parvula</i> ATCC 10790	0.39	0.20	0.78	0.20	0.39

a): Agar dilution method

Medium: GAM agar (Nissui)

Inoculum size: One loopful of bacterial suspension (10^6 cells/ml)

Table 4-1. MIC₅₀ and MIC₉₀ of pazufloxacin and other drugs against clinical isolates

Species (No. of test strains)	Drug	MIC ^{a)} ($\mu\text{g/ml}$)		
		range	MIC ₅₀	MIC ₉₀
<i>S. aureus</i> (24)	pazufloxacin	0.125 ~ 0.25	0.25	0.25
	ciprofloxacin	0.25 ~ 2.0	0.5	1.0
	ofloxacin	0.25 ~ 1.0	0.5	1.0
	sparfloxacin	$\leq 0.063 \sim 0.25$	≤ 0.063	0.125
	tosufloxacin	$\leq 0.063 \sim 0.25$	≤ 0.063	≤ 0.063
Methicillin-resistant <i>S. aureus</i> (34) (MRSA)	pazufloxacin	0.125 ~ 0.5	0.25	0.5
	ciprofloxacin	0.25 ~ 8.0	0.5	4.0
	ofloxacin	0.25 ~ 2.0	0.5	2.0
	sparfloxacin	$\leq 0.063 \sim 0.125$	≤ 0.063	0.125
	tosufloxacin	$\leq 0.063 \sim 0.25$	≤ 0.063	0.25
Ofloxacin-resistant MRSA (27)	pazufloxacin	8.0 ~ 64	16	32
	ciprofloxacin	16 ~ 128	64	128
	ofloxacin	8.0 ~ 128	16	64
	sparfloxacin	4.0 ~ > 128	8.0	128
	tosufloxacin	2.0 ~ > 16	> 16	> 16
<i>S. epidermidis</i> (30)	pazufloxacin	0.25 ~ 16	0.25	4.0
	ciprofloxacin	0.125 ~ 128	0.25	8.0
	ofloxacin	0.25 ~ 64	0.5	8.0
	sparfloxacin	$\leq 0.063 \sim 16$	0.125	2.0
	tosufloxacin	$\leq 0.063 \sim > 16$	≤ 0.063	4.0
<i>S. pyogenes</i> ^{b, c)} (38)	pazufloxacin	0.39 ~ 1.56	0.78	1.56
	ciprofloxacin	0.20 ~ 0.78	0.39	0.78
	ofloxacin	0.39 ~ 1.56	0.78	0.78
	sparfloxacin	0.10 ~ 0.39	0.20	0.39
	tosufloxacin	0.05 ~ 0.20	0.10	0.20
<i>S. pneumoniae</i> ^{b, c)} (31)	pazufloxacin	0.78 ~ 3.13	1.56	3.13
	ciprofloxacin	0.10 ~ 1.56	0.78	0.78
	ofloxacin	0.39 ~ 1.56	0.78	1.56
	sparfloxacin	0.10 ~ 0.39	0.10	0.39
	tosufloxacin	0.05 ~ 0.20	0.10	0.20

a): Broth (CAMHB) dilution method, inoculum size: 10^5 CFU/ml (10^4 CFU/well)

b): Agar dilution method, inoculum size: 10^6 cells/ml

c): Medium: MHA (Difco) supplemented with 5% horse blood

Table 4-2. MIC₅₀ and MIC₉₀ of pazufloxacin and other drugs against clinical isolates

Species (No. of test strains)	Drug	MIC ^{a)} (μg/ml)		
		range	MIC ₅₀	MIC ₉₀
<i>E. faecalis</i> (30)	pazufloxacin	1.0 ~ 128	4.0	64
	ciprofloxacin	0.25 ~ 64	1.0	32
	ofloxacin	1.0 ~ 64	2.0	64
	sparfloxacin	0.25 ~ 32	0.5	8.0
	tosufloxacin	≧0.063 ~ > 16	0.5	> 16
<i>E. coli</i> (30)	pazufloxacin	≧0.063 ~ ≦0.063	≧0.063	≧0.063
	ciprofloxacin	≧0.063 ~ ≦0.063	≧0.063	≧0.063
	ofloxacin	≧0.063 ~ ≦0.063	≧0.063	≧0.063
	sparfloxacin	≧0.063 ~ ≦0.063	≧0.063	≧0.063
	tosufloxacin	≧0.063 ~ ≦0.063	≧0.063	≧0.063
<i>Shigella</i> spp. (28)	pazufloxacin	≧0.063 ~ ≦0.063	≧0.063	≧0.063
	ciprofloxacin	≧0.063 ~ ≦0.063	≧0.063	≧0.063
	ofloxacin	≧0.063 ~ 0.25	≧0.063	0.125
	sparfloxacin	≧0.063 ~ ≦0.063	≧0.063	≧0.063
	tosufloxacin	≧0.063 ~ ≦0.063	≧0.063	≧0.063
<i>Salmonella</i> spp. (34)	pazufloxacin	≧0.063 ~ ≦0.063	≧0.063	≧0.063
	ciprofloxacin	≧0.063 ~ ≦0.063	≧0.063	≧0.063
	ofloxacin	≧0.063 ~ 0.25	≧0.063	0.125
	sparfloxacin	≧0.063 ~ ≦0.063	≧0.063	≧0.063
	tosufloxacin	≧0.063 ~ ≦0.063	≧0.063	≧0.063
<i>C. freundii</i> (34)	pazufloxacin	≧0.063 ~ 2.0	≧0.063	0.25
	ciprofloxacin	≧0.063 ~ 2.0	≧0.063	0.125
	ofloxacin	≧0.063 ~ 16	0.125	1.0
	sparfloxacin	≧0.063 ~ 16	≧0.063	2.0
	tosufloxacin	≧0.063 ~ > 16	≧0.063	2.0
<i>K. pneumoniae</i> (30)	pazufloxacin	≧0.063 ~ 0.5	≧0.063	0.25
	ciprofloxacin	≧0.063 ~ 0.5	≧0.063	0.25
	ofloxacin	≧0.063 ~ 2.0	0.125	2.0
	sparfloxacin	≧0.063 ~ 1.0	≧0.063	0.5
	tosufloxacin	≧0.063 ~ 0.5	≧0.063	0.25
<i>K. oxytoca</i> (30)	pazufloxacin	≧0.063 ~ ≦0.063	≧0.063	≧0.063
	ciprofloxacin	≧0.063 ~ ≦0.063	≧0.063	≧0.063
	ofloxacin	≧0.063 ~ 0.5	0.125	0.125
	sparfloxacin	≧0.063 ~ ≦0.063	≧0.063	≧0.063
	tosufloxacin	≧0.063 ~ ≦0.063	≧0.063	≧0.063
<i>E. cloacae</i> (30)	pazufloxacin	≧0.063 ~ 4.0	≧0.063	2.0
	ciprofloxacin	≧0.063 ~ 16	≧0.063	2.0
	ofloxacin	≧0.063 ~ 16	0.125	8.0
	sparfloxacin	≧0.063 ~ 16	≧0.063	2.0
	tosufloxacin	≧0.063 ~ > 16	≧0.063	2.0
<i>S. marcescens</i> (29)	pazufloxacin	≧0.063 ~ 16	1.0	2.0
	ciprofloxacin	≧0.063 ~ 32	2.0	4.0
	ofloxacin	0.125 ~ 64	2.0	8.0
	sparfloxacin	≧0.063 ~ 32	2.0	8.0
	tosufloxacin	≧0.063 ~ > 16	1.0	4.0
<i>P. mirabilis</i> (29)	pazufloxacin	≧0.063 ~ ≦0.063	≧0.063	≧0.063
	ciprofloxacin	≧0.063 ~ 0.25	≧0.063	0.125
	ofloxacin	0.125 ~ 0.25	0.125	0.25
	sparfloxacin	≧0.063 ~ 1.0	0.25	0.5
	tosufloxacin	≧0.063 ~ 0.25	0.125	0.25

a): Broth (CAMHB) dilution method, inoculum size: 10⁵ CFU/ml (10⁴ CFU/well)

Table 4-3. MIC₅₀ and MIC₉₀ of pazufloxacin and other drugs against clinical isolates

Species (No. of test strains)	Drug	MIC ^{a)} (μg/ml)		
		range	MIC ₅₀	MIC ₉₀
<i>P. vulgaris</i> (30)	pazufloxacin	≦ 0.063 ~ 0.5	≦ 0.063	≦ 0.063
	ciprofloxacin	≦ 0.063 ~ 1.0	≦ 0.063	≦ 0.063
	ofloxacin	≦ 0.063 ~ 2.0	0.125	0.25
	sparfloxacin	≦ 0.063 ~ 8.0	0.125	0.5
	tosufloxacin	≦ 0.063 ~ > 16	≦ 0.063	0.25
<i>P. rettgeri</i> (35)	pazufloxacin	≦ 0.063 ~ 128	0.25	128
	ciprofloxacin	≦ 0.063 ~ > 128	0.25	> 128
	ofloxacin	0.125 ~ > 128	1.0	> 128
	sparfloxacin	≦ 0.063 ~ > 128	0.5	> 128
	tosufloxacin	≦ 0.063 ~ > 16	0.25	> 16
<i>P. stuartii</i> (31)	pazufloxacin	≦ 0.063 ~ 8.0	≦ 0.063	0.125
	ciprofloxacin	≦ 0.063 ~ 16	0.125	0.5
	ofloxacin	≦ 0.063 ~ 16	0.5	2.0
	sparfloxacin	≦ 0.063 ~ 4.0	0.125	1.0
	tosufloxacin	≦ 0.063 ~ 4.0	≦ 0.063	0.5
<i>M. morgani</i> (31)	pazufloxacin	≦ 0.063 ~ 0.125	≦ 0.063	≦ 0.063
	ciprofloxacin	≦ 0.063 ~ 0.125	≦ 0.063	≦ 0.063
	ofloxacin	≦ 0.063 ~ 1.0	≦ 0.063	0.125
	sparfloxacin	≦ 0.063 ~ 0.25	≦ 0.063	0.25
	tosufloxacin	≦ 0.063 ~ 0.25	≦ 0.063	0.125
<i>P. aeruginosa</i> (28)	pazufloxacin	0.125 ~ 32	0.5	2.0
	ciprofloxacin	0.125 ~ 32	0.25	1.0
	ofloxacin	1.0 ~ 128	2.0	8.0
	sparfloxacin	0.5 ~ 32	1.0	4.0
	tosufloxacin	0.25 ~ > 16	0.5	2.0
Gentamicin-resistant <i>P. aeruginosa</i> (25)	pazufloxacin	0.25 ~ 128	2.0	32
	ciprofloxacin	0.125 ~ 64	0.5	64
	ofloxacin	1.0 ~ > 128	4.0	128
	sparfloxacin	0.5 ~ > 128	2.0	128
	tosufloxacin	≦ 0.063 ~ > 16	1.0	> 16
<i>P. cepacia</i> (17)	pazufloxacin	≦ 0.063 ~ 1.0	≦ 0.063	1.0
	ciprofloxacin	≦ 0.063 ~ 4.0	≦ 0.063	1.0
	ofloxacin	≦ 0.063 ~ 2.0	≦ 0.063	1.0
	sparfloxacin	≦ 0.063 ~ 0.5	≦ 0.063	0.25
	tosufloxacin	≦ 0.063 ~ 0.5	≦ 0.063	≦ 0.063
<i>X. maltophilia</i> (30)	pazufloxacin	1.0 ~ 8.0	2.0	4.0
	ciprofloxacin	1.0 ~ 16	4.0	8.0
	ofloxacin	1.0 ~ 32	2.0	8.0
	sparfloxacin	0.25 ~ 8.0	0.5	2.0
	tosufloxacin	0.25 ~ 8.0	1.0	2.0
<i>Acinetobacter</i> spp. (25)	pazufloxacin	≦ 0.063 ~ 2.0	≦ 0.063	0.5
	ciprofloxacin	≦ 0.063 ~ 1.0	≦ 0.063	0.5
	ofloxacin	≦ 0.063 ~ 2.0	≦ 0.063	1.0
	sparfloxacin	≦ 0.063 ~ 0.125	≦ 0.063	≦ 0.063
	tosufloxacin	≦ 0.063 ~ 0.25	≦ 0.063	≦ 0.063
<i>A. xylosoxidans</i> (20)	pazufloxacin	2.0 ~ > 128	4.0	32
	ciprofloxacin	4.0 ~ > 128	32	> 128
	ofloxacin	8.0 ~ > 128	32	> 128
	sparfloxacin	4.0 ~ > 128	16	128
	tosufloxacin	16 ~ > 16	> 16	> 16

a): Broth (CAMHB) dilution method, inoculum size: 10⁵ CFU/ml (10⁴ CFU/well)

に対する PZFX の抗菌力 (MIC₉₀: それぞれ ≤ 0.063 μg/ml, 2.0 μg/ml) は CPFX, SPFX および TFLX と同等で, OFLX よりも強かった。

S. marcescens 29 株に対する PZFX の MIC₉₀ は 2.0 μg/ml であり, 対照薬剤より 2~4 倍小さい値であった。

Proteus mirabilis 29 株, *Proteus vulgaris* 30 株, *Morganella morganii* 31 株に対する PZFX の MIC₉₀ は ≤ 0.063 μg/ml であり, 本剤が最も強い抗菌力を示した。

Providencia rettgeri 35 株に対する PZFX の MIC は ≤ 0.063 μg/ml ~ 128 μg/ml に分布し, 本剤の MIC₅₀ と MIC₉₀ はそれぞれ 0.25 μg/ml と 128 μg/ml であり, 対照薬剤同様に耐性株が認められた。

Providencia stuartii 31 株に対する PZFX の抗菌力 (MIC₉₀: 0.125 μg/ml) は対照薬剤より 4~16 倍優れていた。

P. aeruginosa 28 株に対する PZFX の抗菌力 (MIC₉₀: 2.0 μg/ml) は CPFX より弱いものの, TFLX と同等で, SPFX および OFLX より強かった。

Gentamicin-resistant *P. aeruginosa* 25 株に対する本剤の抗菌力 (MIC₉₀: 32 μg/ml) は CPFX とほぼ同等で, 他の

3 剤より強い傾向であった。

Pseudomonas cepacia 17 株に対する PZFX の抗菌力 (MIC₉₀: 1.0 μg/ml) は CPFX および OFLX と同等であり, SPFX および TFLX より劣っていた。

Xanthomonas maltophilia 30 株に対する PZFX の抗菌力 (MIC₉₀: 4.0 μg/ml) は CPFX, OFLX よりも強かったが, SPFX および TFLX より弱かった。

Acinetobacter spp. 25 株に対する PZFX の抗菌力 (MIC₉₀: 0.5 μg/ml) は強かったが, SPFX および TFLX より劣っていた。

Achromobacter xylosoxidans 20 株と *Flavobacterium* spp. 29 株に対する抗菌力は使用した 5 薬剤とも弱かった。

H. influenzae 38 株に対する PZFX の MIC₉₀ は 0.1 μg/ml であり, 対照薬剤同様強い抗菌活性を示した。

B. pertussis 18 株に対する PZFX の MIC₉₀ は 0.2 μg/ml であり, 本剤の抗菌力は SPFX より弱いものの, 他の対照薬剤とほぼ同等であった。

Bacteroides fragilis 26 株と *Clostridium difficile* 15 株に対する PZFX の抗菌力を MIC₉₀ で比較した場合, 本剤が最も大きい値 (ともに 50 μg/ml) であった。

Table 4-4. MIC₅₀ and MIC₉₀ of pazufloxacin and other drugs against clinical isolates

Species (No. of test strains)	Drug	MIC ^{a)} (μg/ml)		
		range	MIC ₅₀	MIC ₉₀
<i>Flavobacterium</i> spp. (29)	pazufloxacin	1.0 ~ >128	64	>128
	ciprofloxacin	0.125 ~ >128	64	>128
	ofloxacin	0.25 ~ >128	64	>128
	sparfloxacin	≤ 0.063 ~ 64	4.0	64
	tosufloxacin	≤ 0.063 ~ >16	>16	>16
<i>H. influenzae</i> ^{b, d)} (38)	pazufloxacin	0.025 ~ 0.39	0.025	0.10
	ciprofloxacin	≤ 0.006 ~ 0.39	0.025	0.10
	ofloxacin	0.025 ~ 0.39	0.05	0.10
	sparfloxacin	≤ 0.006 ~ 0.20	0.0125	0.05
	tosufloxacin	≤ 0.006 ~ 0.78	0.025	0.05
<i>B. pertussis</i> ^{e)} (18)	pazufloxacin	0.025 ~ 0.39	0.05	0.20
	ciprofloxacin	0.05 ~ 0.20	0.05	0.10
	ofloxacin	0.10 ~ 0.39	0.10	0.20
	sparfloxacin	≤ 0.006 ~ 0.05	0.0125	0.05
	tosufloxacin	0.05 ~ 0.20	0.05	0.20
<i>B. fragilis</i> ^{d)} (26)	pazufloxacin	6.25 ~ >100	12.5	50
	ciprofloxacin	1.56 ~ 50	3.13	25
	ofloxacin	1.56 ~ 100	3.13	12.5
	sparfloxacin	0.78 ~ 25	1.56	12.5
	tosufloxacin	0.78 ~ 25	0.78	6.25
<i>C. difficile</i> ^{d)} (15)	pazufloxacin	1.56 ~ 100	3.13	50
	ciprofloxacin	6.25 ~ 25	12.5	25
	ofloxacin	6.25 ~ 100	6.25	50
	sparfloxacin	1.56 ~ 12.5	1.56	12.5
	tosufloxacin	1.56 ~ 6.25	1.56	6.25

a): Broth (CAMHB) dilution method, inoculum size: 10⁵ CFU/ml (10⁴ CFU/well)

b): Agar dilution method, inoculum size: 10⁶ cells/ml

d): Medium: Chocolate Agar (MHA + 5% horse blood) e): Medium: Bordet-Gengou agar base (Difco) + 15% horse blood + 10% Glycerol

f): Medium: GAM agar (Nissui)

3. 増殖曲線に及ぼす影響

PZFX および対照薬剤添加による *P. aeruginosa* E7 の生菌数変動パターンを Fig. 1 に示した。

Sub MIC 濃度 (1/4 および 1/2 MIC) を添加した場合、PZFX をはじめいずれの薬剤添加群においてもほぼ 6 時間後まで静菌的作用を示した。一方、above MIC である 2MIC 添加においては、PZFX および TFLX 添加群では 1 時間以内に殺菌され、24 時間後まで再増殖は認められなかったが、他の対照薬剤では 24 時間後に再増殖がみられた。

4. *In vitro* pharmacokinetic system を用いた抗菌活性の検討

P. aeruginosa E7 株に対する健康成人 200mg 経口投与の場合の濃度推移を MHB 中で再現した *in vitro* 系において、PZFX は投与後 30 分で最高濃度 2.96 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (MIC の約 6 倍) に達し、6 時間後ほぼ MIC 濃度となった。生

菌数は投与後 1 時間で検出不可能 (<10CFU/ml) となり、投与後 9 時間から再増殖が認められた (Fig. 2)。OFLX は投与後 1 時間で最高濃度 2.25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (ほぼ 1 MIC) となり、生菌数は投与後 1 時間までに検出不可能となり、6 時間後より再増殖が認められた。

5. マウス感染モデルにおける感染防御効果

1) 全身感染モデル

各種菌株を用いた場合の PZFX の防御効果を Table 5 に示した。

S. aureus Smith 株感染モデルにおける PZFX の防御効果 (ED₅₀: 0.1 mg/mouse) は SPFX および TFLX よりも劣っていたが、OFLX, CPFX よりも優れていた。

MRSA No. 17 株の場合、PZFX の ED₅₀(0.32mg/mouse) は SPFX より劣っていたが、TFLX, OFLX および CPFX よりも優れていた。

E. coli C11 株を用いた場合、PZFX の ED₅₀ は 0.01mg/

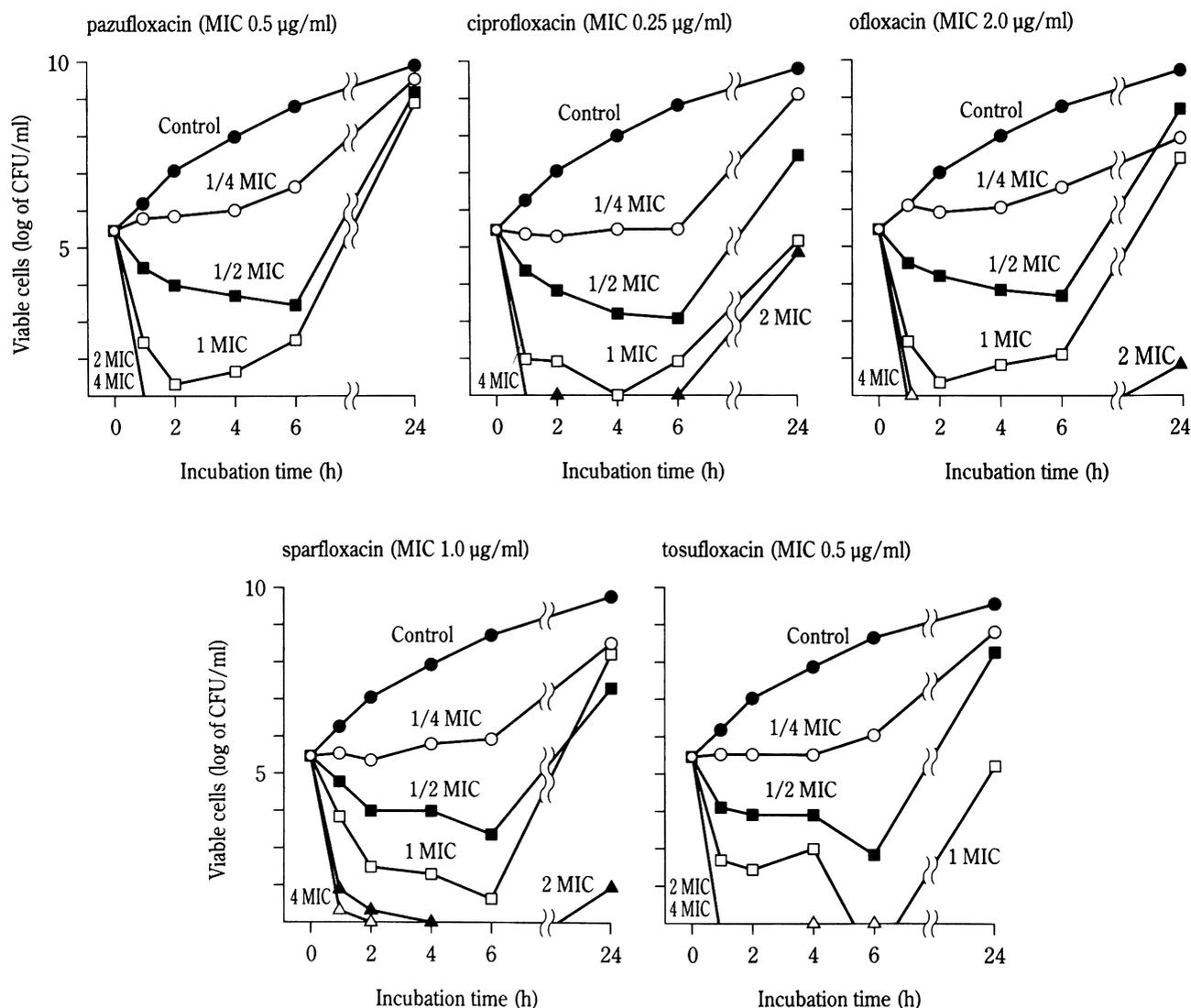


Fig. 1. Bactericidal activity of pazufloxacin and other drugs against *Pseudomonas aeruginosa* E7.

mouse と低く、本剤の感染防御効果は SPFX および TFLX とほぼ同等で、OFLX および CPFX より優れていた。

K. pneumoniae 3K-25 株感染マウスに対する PZFX の感染防御効果 (ED_{50} : 0.32mg/mouse) は SPFX より劣るものの、TFLX, OFLX および CPFX より優れていた。

S. marcescens No. 2 株感染の場合、PZFX の ED_{50} は 0.08mg/mouse と最も小さい値であり、その感染防御効果は OFLX および CPFX とほぼ同等であり、SPFX および TFLX より優れていた。

P. aeruginosa E7 株感染マウスに対する PZFX の ED_{50} は 0.32mg/mouse であり、TFLX および CPFX のそれぞれ 4 倍、2 倍、SPFX とほぼ同じ、OFLX の 1/4 以下の値であった。

2) 経鼻的呼吸器感染モデル

K. pneumoniae 3K-25 株による経鼻的感染モデルにおいて、感染 5 日後の無治療群での肺内生菌数は平均 3.2×10^4 CFU/lung であった (Fig. 3)。一方、各薬剤治療群では投与量にほぼ依存した平均菌数の減少がみられた。

PZFX の感染防御効果は無治療群および対照薬剤と比較した場合、0.0625mg/mouse 投与群で顕著に現れ、PZFX 投与群の平均菌数は 2.0×10^2 CFU/lung であった。この値は対照薬剤の 1/3~1/200 であり、無治療群、OFLX および TFLX 群に比べ有意差をもって優れた感染防御効果であった ($P < 0.01 \sim < 0.05$)。

3) 上行性尿路感染モデル

E. coli TMS3 株感染モデルにおいて、無治療群では感染 4 日後の腎内生菌数は平均 2.0×10^5 CFU/kidneys で

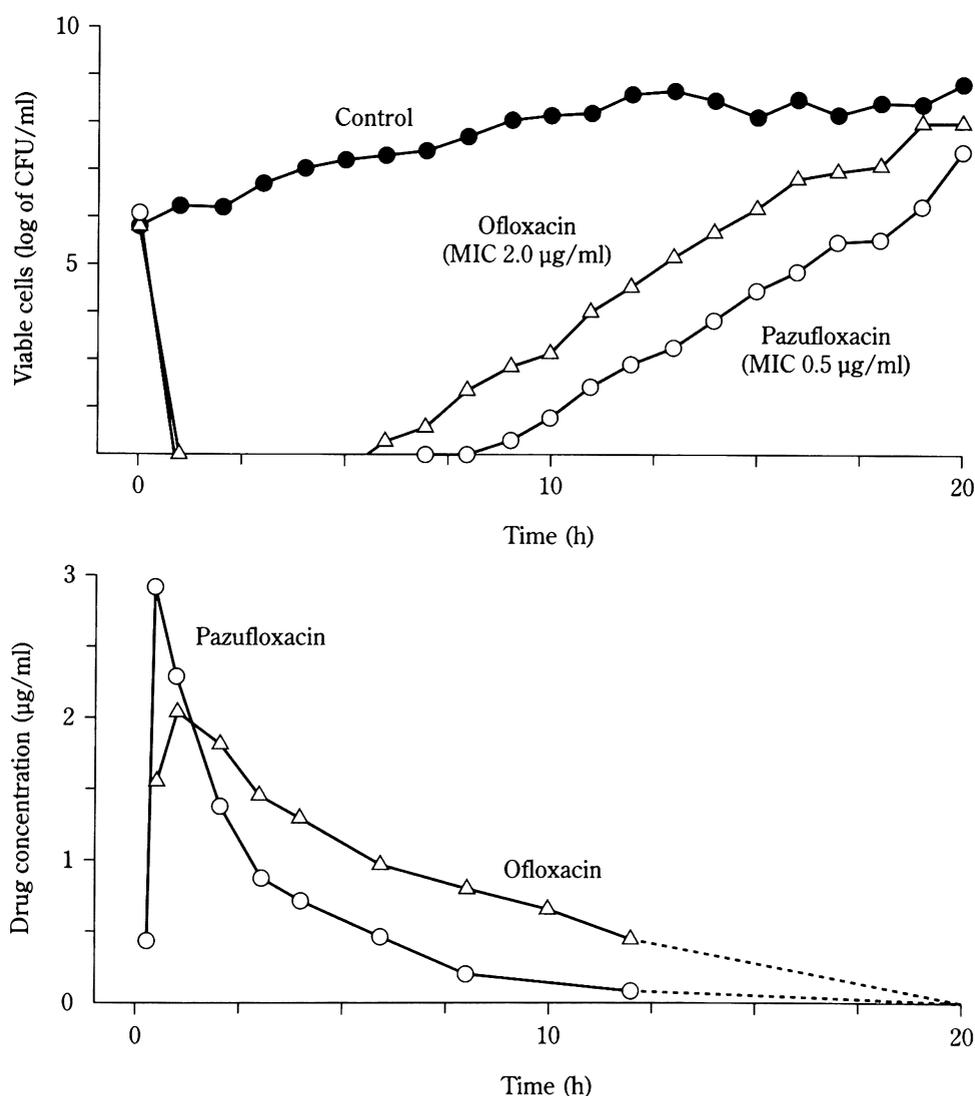


Fig. 2. A kinetics-curve simulating drug concentration in human serum after oral administration of 200 mg of pazufloxacin or ofloxacin, and its effect on the viable cell count of *Pseudomonas aeruginosa* E7.

あった (Fig. 4)。一方、各薬剤 0.5mg/mouse 以上の投与群での平均菌数は 100CFU/kidneys 以下であり、対照群に比べ統計学的に有意差をもって優れた治療効果が得られた ($P < 0.01$)。0.125mg/mouse 投与群での各抗菌薬の治療効果を比較した場合、SPFX (平均: 25CFU/kidneys) が最も生菌数を減少させていた。次いで PZFX 治療群の平均菌数は 50CFU/kidneys であり、本剤の治療効果は CPFX, OFLX および TFLX より優れていた。

P. aeruginosa KU-1 株感染 4 日後の無治療群の平均菌数は、 6.3×10^5 CFU/kidneys であった (Fig. 5)。PZFX, OFLX および TFLX による治療群では投与量との間に比較的 dose response が認められたが CPFX および SPFX でははっきりとした dose response が認められなかった。そこで、CPFX, SPFX 投与において、最も優れた治療効果を示した 0.125mg/mouse 投与群での各薬剤の治療効

果を比較した場合、PZFX 投与群の治療効果 (平均: 5.0×10^2 CFU/kidneys) は、SPFX 投与群 (平均: 8.2×10 CFU/kidneys) と同様に優れており、他の対照薬剤の平均菌数の 1/3~1/80 であった。また、PZFX を 0.5mg/mouse および 2.0mg/mouse 投与群での平均菌数はそれぞれ 4.0×10^2 CFU/kidneys, 40CFU/kidneys であり、これらの平均菌数は比較薬剤を同じ量投与した群の残存菌数より少なかった。

6. 体内動態

PZFX および対照薬剤をマウスに 1.0mg/mouse (50mg/kg) 経口投与した場合の血清中、肺内、腎内濃度を測定した結果を Fig. 6 に示した。

1) 血清中濃度

PZFX の最高血清中濃度は投与 15 分後の $9.2 \mu\text{g/ml}$ であり、CPFX (30 分後: $0.79 \mu\text{g/ml}$)、OFLX (15 分後: 4.3

Table 5. Therapeutic effects of pazufloxacin and other drugs on systemic infection in mice

Organism and challenge dose ^{a)} (CFU/mouse)	Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$)	ED ₅₀ ^{d)} [mg/mouse] (95% confidence limit)
<i>S. aureus</i> Smith ^{c)} (1.6×10^7)	pazufloxacin	0.125	0.10
	ciprofloxacin	0.25	0.40
	ofloxacin	0.25	0.25 (0.19-0.34)
	sparfloxacin	0.0313	0.03 (0.03-0.04)
	tosufloxacin	0.0156	0.03 (0.03-0.04)
<i>S. aureus</i> No. 17 ^{b, c)} (2.3×10^7)	pazufloxacin	0.25	0.32 (0.25-0.40)
	ciprofloxacin	4.0	≥ 1.60
	ofloxacin	1.0	1.01 (0.75-1.35)
	sparfloxacin	0.125	0.10
	tosufloxacin	0.25	0.63 (0.43-0.93)
<i>E. coli</i> C11 (1.6×10^8)	pazufloxacin	0.0078	0.010 (0.007-0.013)
	ciprofloxacin	0.0039	0.020 (0.016-0.025)
	ofloxacin	0.0156	0.016 (0.012-0.021)
	sparfloxacin	0.0039	0.008 (0.006-0.010)
	tosufloxacin	0.0039	0.010 (0.007-0.013)
<i>K. pneumoniae</i> ^{c)} 3K-25 (7.5×10^2)	pazufloxacin	0.0156	0.32 (0.25-0.40)
	ciprofloxacin	0.0313	≥ 0.80
	ofloxacin	0.0625	≥ 0.50
	sparfloxacin	0.0313	0.16 (0.12-0.21)
	tosufloxacin	0.0313	≥ 1.30
<i>S. marcescens</i> ^{c)} No. 2 (2.6×10^7)	pazufloxacin	0.125	0.08 (0.06-0.10)
	ciprofloxacin	0.125	0.13 (0.10-0.16)
	ofloxacin	0.25	0.10 (0.07-0.15)
	sparfloxacin	1.0	≥ 0.63
	tosufloxacin	0.5	≥ 1.01
<i>P. aeruginosa</i> ^{c)} E7 (5.5×10^5)	pazufloxacin	0.5	0.32 (0.25-0.40)
	ciprofloxacin	0.25	0.16 (0.11-0.23)
	ofloxacin	2.0	≥ 1.30
	sparfloxacin	1.0	0.40
	tosufloxacin	0.5	0.08 (0.05-0.12)

a): Challenge doses are within 10 times the minimal lethal doses for each strains.

b): *S. aureus* No. 17 is a methicillin resistant *Staphylococcus aureus*, of which the MIC of oxacillin in the presence of 2% NaCl is 128 $\mu\text{g/ml}$.

c): Gastric mucin (Difco) was added at a final concentration of 5% to bacterial suspensions made in physiological saline.

d): ED₅₀s were calculated by the van der Waerden method from the surviving mice at 7 days after infection.

$\mu\text{g/ml}$), SPFX(15分後: $3.4\mu\text{g/ml}$) および TFLX(60分後: $1.1\mu\text{g/ml}$) よりも高く, また速やかに血清中に移行した (Fig. 6)。PZFX の半減期は 78 分であり, OFLX(85 分) と同程度, CPFX(122 分), SPFX(134 分) および TFLX(213 分) に比べ短かった。

2) 肺内濃度

PZFX の最高肺内濃度は投与 30 分後の $13.5\mu\text{g/g}$ であり, OFLX(30 分後: $10.9\mu\text{g/g}$) および SPFX(30 分後: $9.3\mu\text{g/g}$) よりやや高く, CPFX(30 分後: $1.7\mu\text{g/g}$) および TFLX(120 分後: $4.4\mu\text{g/g}$) より明らかに高かった (Fig. 6)。本剤の肺内における半減期は 76 分であり, OFLX

(84 分) と同程度, CPFX(149 分), SPFX(151 分) および TFLX(474 分) より短かった。

3) 腎内濃度

PZFX の最高腎内濃度は投与 15 分後の $34.1\mu\text{g/g}$ であり, CPFX(60 分後: $4.1\mu\text{g/g}$), SPFX(30 分後: $8.1\mu\text{g/g}$), OFLX(30 分後: $14.1\mu\text{g/g}$) および TFLX(60 分後: $10.1\mu\text{g/g}$) よりも明らかに高かった (Fig. 6)。PZFX の半減期は 78 分であり, OFLX(84 分) と同程度, CPFX(130 分), SPFX(197 分) および TFLX(399 分) より短かった。

Ⅲ. 考 察

PZFX は *Staphylococcus* 属に対し SPFX, TFLX につい

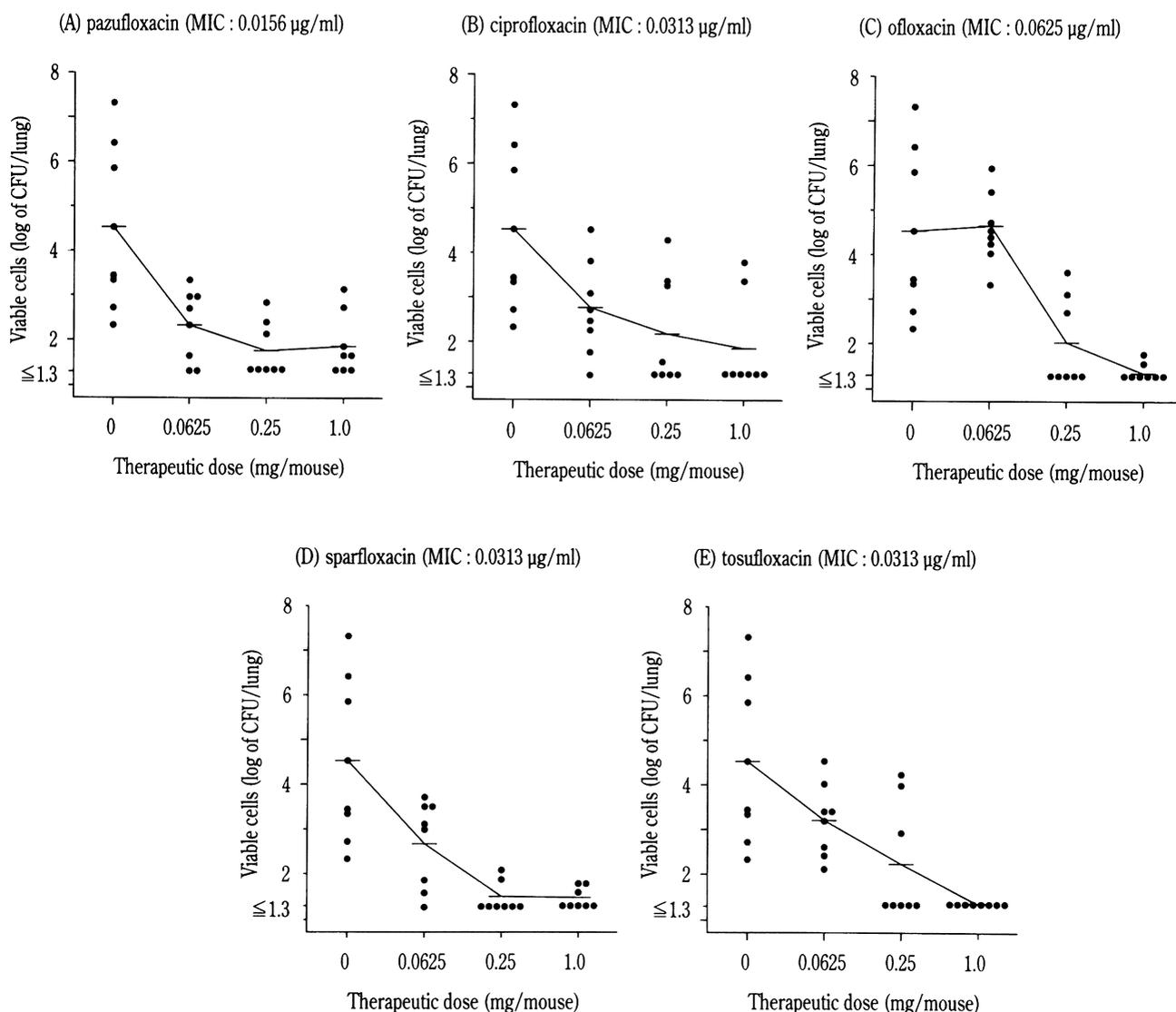


Fig. 3. Therapeutic effects of pazufloxacin and other drugs on respiratory tract infection caused by *Klebsiella pneumoniae* 3K-25 in mice.

Mice : ICR, ♂, 4 w, 20 ± 1 g, 8 animals/group
 Challenge dose : 6.6×10^6 CFU/mouse
 Therapy : p.o., 6h and then once a day for 3 days

で強い抗菌力を示す成績が得られた。ニューキノロン系抗菌薬の開発はめざましく、臨床的にも使用頻度の増加に伴いキノロン系抗菌薬に耐性を示す菌株の分離頻度も増加している¹⁰⁾。OFLX 耐性株に対する抗菌力を検討した成績は、本剤が SPFX, TFLX よりも強い抗菌力を示している。キノロン系抗菌薬に対する耐性機構には、DNA gyrase の変異、外膜の透過性の低下、efflux などが報告されているが¹¹⁾、PZFX が OFLX 耐性株に他剤より強い抗菌力を示す理由については、DNA gyrase の変異以外の耐性機構の影響を受けにくいことが推定され、今後検討すべき課題であると考えられた。*Streptococcus* 属に対する PZFX の抗菌力は CPMX, OFLX と同等であり、今後

に残された本剤の問題点であると思われる。腸内細菌科に属する菌種に対しては CPMX と同等に強い抗菌活性を示し、それらの中でもプロテウスグループに属する菌種 (*P. rettgeri* を除く) に対しては、最も強い抗菌活性を示すことが特長の一つと考えられた。*P. rettgeri* に対する PZFX の MIC₉₀ が対照抗菌薬同様に大きかった理由として、DNA gyrase の変異した株の存在を示していると推察された。現在、血中濃度はやや低いが、半減期の長い抗菌薬が開発される傾向にある。今回検討した PZFX のマウスでの最高血中濃度は最も高く、半減期は OFLX に類似しているものの投与 360 分後の濃度は SPFX に次いで高かったのは、血中移行性が優れていることが反

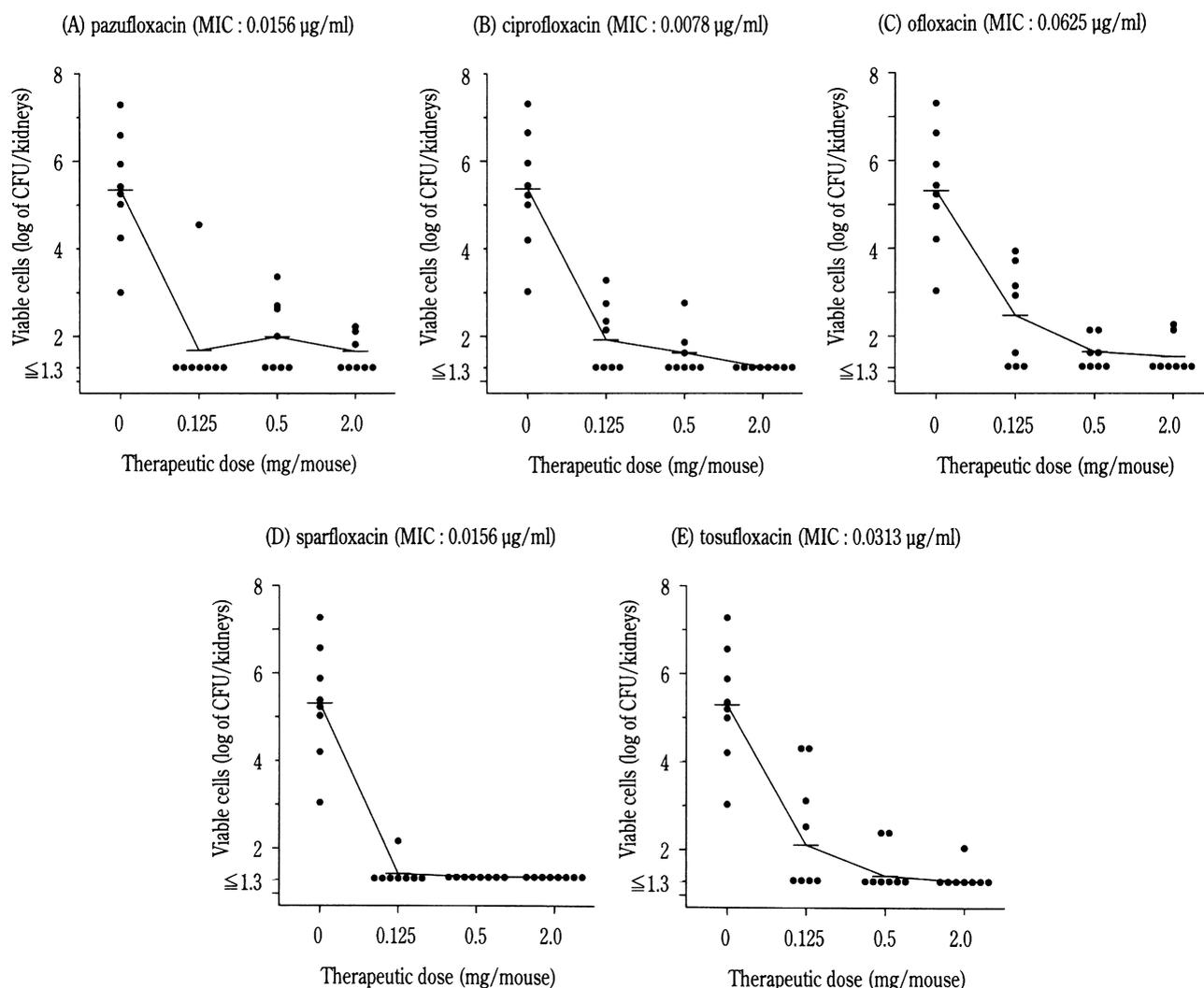


Fig. 4. Therapeutic effects of pazufloxacin and other drugs on urinary tract infection caused by *Escherichia coli* TMS 3 in mice.

Mice : ICR, ♀, 4 w, 20 ± 1 g, 8 animals/group
 Challenge dose : 1.5 × 10⁶ CFU/mouse
 Therapy : p.o., twice a days for 3 days

映したものと考えられた。この血中濃度推移は肺内および腎内濃度にも反映し、それぞれの臓器内最高濃度はPZFXが最も高く、360分後の濃度もSPFXおよびTFLXについて高かった。このようなPZFXの Mausでの体内動態は Maus全身感染モデルや局所感染モデルである肺感染および腎盂腎炎モデルにおける治療効果にも影響していた。例えば各抗菌薬のMICがOFLXを除き1管差(2倍)以内である *P. aeruginosa* KU-1株を用いた腎盂腎炎モデルにおいて、PZFXは投与量と残存生菌数との間に明らかな dose response が認められた。また最高投与量である2mg/mouse投与群において 10^4 CFU/kidneys以上の生菌が検出されたマウスの匹数は、PZFX投

与群では10匹中1匹からのみであったが、他の抗菌薬では10匹中4~5匹から検出された。この実験では菌接種24時間後より治療を開始していることから、抗菌薬投与開始までに形成されつつある膿瘍にはMICを十分こえた量の抗菌薬が到達しなければ治療が困難になることを示唆している。

以上のように各種 Maus感染モデルにおいて、本剤の最高血中濃度が対照薬剤より高いことが治療効果に反映していたこと、ヒト血中濃度を再現した *in vitro* pharmacokinetic modelにおいてPZFXの方がOFLXより再増殖を抑制している時間が明らかに長かったことよりPZFXの臨床の場での有用性が期待される。

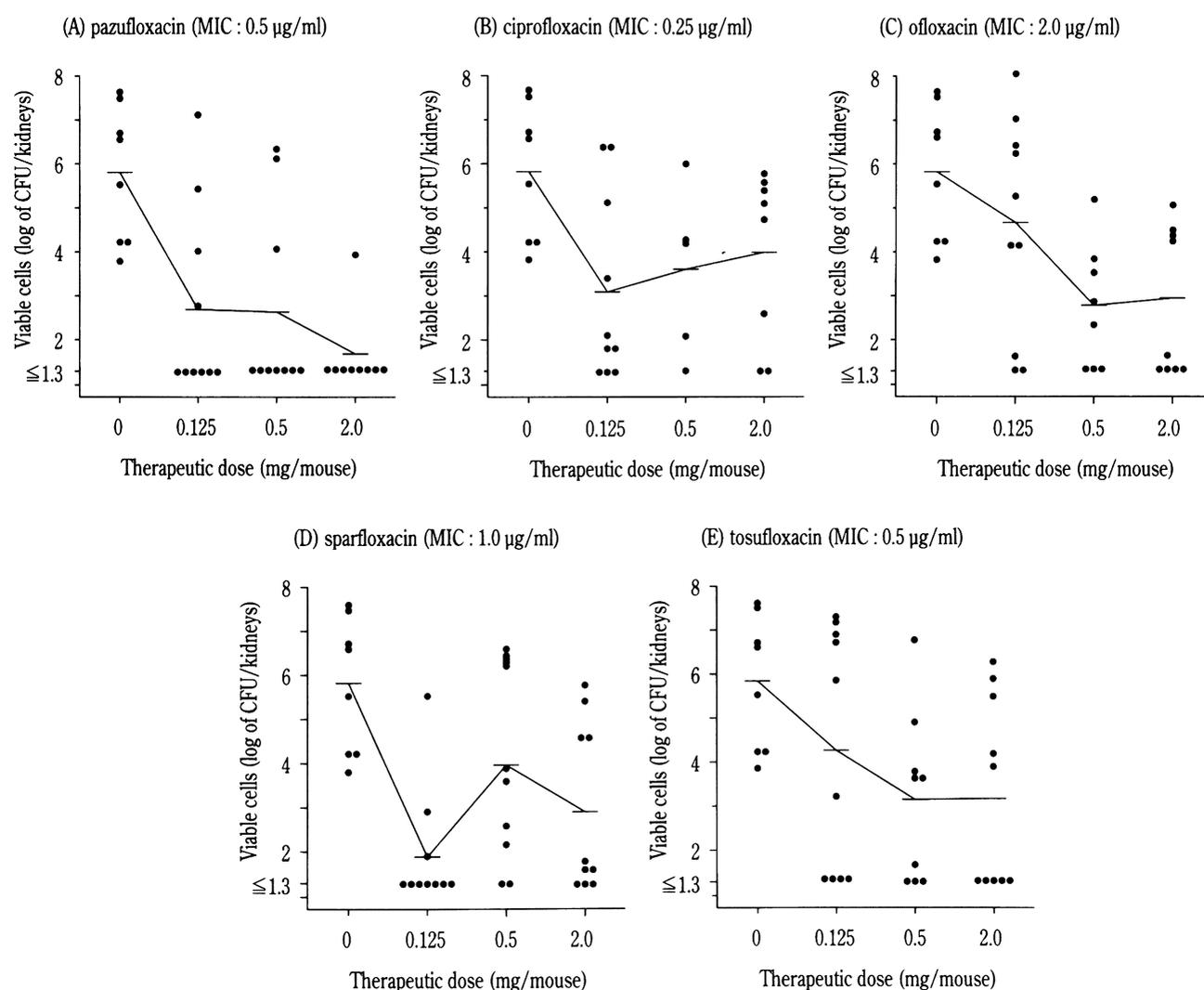


Fig. 5. Therapeutic effects of pazufloxacin and other drugs on urinary tract infection caused by *Pseudomonas aeruginosa* KU-1 in mice.

Mice : ICR, ♀, 4 w, 20 ± 1 g, 10 animals/group

Challenge dose : 1.2×10^7 CFU/mouse

Therapy : p.o., twice a days for 3 days

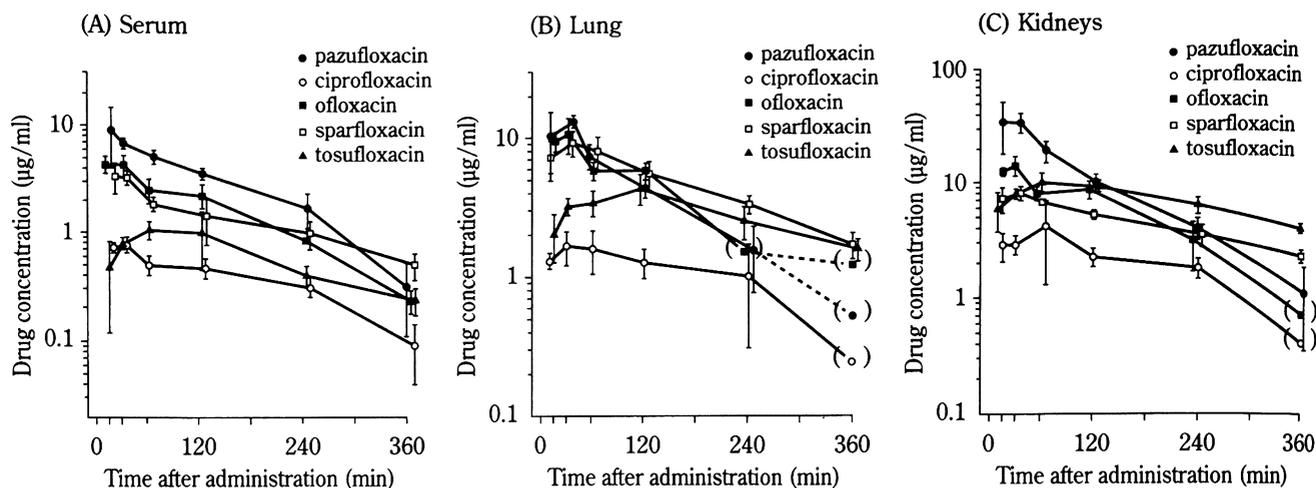


Fig. 6. Levels of pazufloxacin and other drugs after oral administration in mice.

Administration : 1.0 mg/mouse, p.o.

Mice : ICR, ♂, 4 w, 20 ± 1 g, 5 animals/group

Each point represents a mean \pm SD

文 献

- 1) Muratani T, Inoue M and Mitsunashi S: *In vitro* activity of T-3761, a new fluoroquinolone. *Antimicrob Agents Chemother* 36: 2293~2303, 1992
- 2) Todo Y, Takagi H, Iino F, Fukuoka Y, Takahata M, Okamoto S, Saikawa I and Narita H: Pyridonecarboxylic acids as antibacterial agents. IX synthesis and structure-activity relationship of 3-substituted 10-(1-aminocyclopropyl)-9-fluoro-7-oxo-2,3-dihydro-7H-pyrido [1,2,3-de]-1,4-benzoxazine-6-carboxylic acids and their 1-thio and 1-aza analogues. *Chem Pharm Bull* 42: 2569~2574, 1994
- 3) 日本化学療法学会：日本化学療法学会抗菌薬感受性測定法委員会報告。 *Chemotherapy* 38: 102~105, 1990
- 4) 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
- 5) 日本化学療法学会嫌気性菌 MIC 測定法検討委員会：嫌気性菌の最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法。 *Chemotherapy* 27: 559~560, 1979
- 6) Grasso S, Meinardi G, Decarneri I and Tamassia V: New *in vitro* model to study the effect of antibiotic concentration and rate of elimination on antibacterial activity. *Antimicrob Agents Chemother* 13: 570~576, 1978
- 7) Nishida M, Murakawa T, Kamimura T and Okada N: Bacterial activity of cephalosporins in an *in vitro* model simulating serum levels. *Antimicrob Agents Chemother* 14: 6~12, 1978
- 8) 宮崎修一, 大野 章, 北矢 進, 草地信也, 五島瑛智子：呼吸器感染における *H. influenzae* および *S. pneumoniae* の組織親和性と発症機序に関する実験的研究。 *感染症学雑誌* 61: 310~317, 1987
- 9) 大森康男, 小川正俊, 宮崎修一, 五島瑛智子：各種グラム陰性菌による実験的尿路感染に関する基礎的研究。 *Chemotherapy* 30: 1237~1250, 1982
- 10) 石田祐子, 他：臨床分離株に対する ofloxacin などの年次的抗菌活性に関する検討。 *Chemotherapy* 41: 740~749, 1993
- 11) 平井敬二：薬剤の透過性減少による耐性。 *化学療法の領域* 7: 1297~1303, 1991

In vitro and *in vivo* evaluation of pazufloxacin

Shuichi Miyazaki, Akihiro Takahashi, Yasuko Kaneko, Akiyoshi Tsuji, Keizo Yamaguchi and Sachiko Goto[#]

Department of Microbiology, Toho University School of Medicine

5-21-16 Omori-nishi, Ohta-ku, Tokyo 143, Japan

(* Present affiliation: College of Health Professions, Toho University)

The *in vitro* and *in vivo* antibacterial activities of pazufloxacin (PZFX) were compared with those of ciprofloxacin (CPFX), ofloxacin (OFLX), sparfloxacin (SPFX) and tosufloxacin (TFLX).

PZFX showed strong antibacterial activity next to those of SPFX and TFLX against the genus *Staphylococcus*, including methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, and its antibacterial activity against the genus *Streptococcus* was almost equal to those of CPFX and OFLX. Against members of the family Enterobacteriaceae, except for *Proteus rettgeri*, the MIC₉₀ of PZFX was less than 4 µg/ml, a level of activity which was the same as or higher than that of CPFX. For glucose-nonfermentative gram-negative rods, the activity of PZFX was the same as that of CPFX.

As for the influence on the growth curve of *Pseudomonas aeruginosa*, PZFX showed a strong antibacterial effect within a short time. In addition, PZFX suppressed regrowth 3 hours longer than OFLX in an *in vitro* pharmacokinetic model which reproduced the changes in human serum concentration.

In systemic infection caused by two strains of *Staphylococcus aureus* and two of gram-negative rods in mice, the ED₅₀s of PZFX was 0.01~0.32 mg/mouse. The therapeutic effects were superior to those of other drugs tested except for SPFX on 2 strains of *S. aureus* and *Klebsiella pneumoniae* 3K-25 infection and CPFX on *Pseudomonas aeruginosa* E7 infection. In respiratory infection caused by *K. pneumoniae* 3K-25 and pyelonephritic infection caused by *Escherichia coli* TMS3 in mice, the therapeutic effects of PZFX were superior to those of other drugs except for SPFX. In *P. aeruginosa* KU-1 pyelonephritic infection mice, the therapeutic effect of PZFX was most active among the drugs tested.

In a pharmacokinetic study using mice, PZFX rapidly reached the maximum concentration in serum, lung and kidney with the peak values higher than those of control drugs (CPFX, OFLX, SPFX and TFLX). The half-lives of PZFX in serum, lung and kidney were almost equal to those of OFLX.